

Aus der Medizinischen Klinik II der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. H. Schunkert

**Prävalenz und prognostische Bedeutung eines kompletten
Verschlusses des Infarktgefäßes bei Patienten mit akutem Nicht-ST-
Elevations-Myokardinfarkt und frühinvasiver Therapiestrategie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Julia Beyer

aus Lübeck

Lübeck 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Radke

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Martin Misfeld, PhD

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2012

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.05.2012

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Die koronare Herzkrankheit	1
1.1.1. Epidemiologie	1
1.1.2. Definition und Pathophysiologie	1
1.1.3. Klinik	2
1.1.4. Therapie	3
1.2. Das akute Koronarsyndrom	4
1.2.1. Einteilung	4
1.2.2. Pathophysiologie	6
1.2.3. Klinik	7
1.2.4. Diagnostik	7
1.2.4.1. Elektrokardiographie	7
1.2.4.2. Biochemische Marker	8
1.2.4.3. Echokardiographie	10
1.2.4.4. Linksherzkatheteruntersuchung	10
1.2.5. Therapie	11
1.3. Bedeutung des EKG bei akutem Koronarsyndrom	15
1.3.1. Diagnostik	15
1.3.2. Kontrolle des Therapieerfolges	17
1.4. Bedeutung der EKG-Veränderungen für die Dringlichkeit der Reperfusionmaßnahmen: STEMI vs. NSTEMI	17
1.5. Ziele der Untersuchung	18

2.	Material und Methoden	19
2.1.	Patientenselektion	19
2.2.	Datenerhebung	21
2.3.	EKG-Analyse	24
2.4.	Nachbeobachtung	26
2.5.	Statistik	27
2.6.	Ethikvotum	28
3.	Ergebnisse	29
3.1.	Beschreibung des Patientenkollektivs	29
3.2.	Angiographische Ergebnisse	32
3.3.	Laborchemische Ergebnisse	34
3.4.	Elektrokardiographische Ergebnisse	35
3.5.	Langzeitergebnisse	37
4.	Diskussion	43
4.1.	Prävalenz kompletter Gefäßverschlüsse	44
4.2.	Gefäßverteilung der koronaren Verschlüsse	46
4.3.	Prädiktoren eines kompletten Gefäßverschusses	49
4.4.	Prognostische Bedeutung des kompletten Gefäßverschlusses	50
4.5.	Limitationen	53
5.	Zusammenfassung	54
6.	Literaturverzeichnis	55
7.	Danksagung	63
8.	Lebenslauf	64

1. Einleitung

1.1. Die koronare Herzkrankheit

1.1.1. Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist mit ihren Folgeerkrankungen die häufigste Ursache für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industriestaaten. Im Jahr 2009 gingen 15,8% der Todesfälle in Deutschland auf eine chronisch ischämische Herzkrankheit zurück, hinzu kamen 7,1% Todesfälle durch akuten oder rezidivierenden Myokardinfarkt (MI), dieser zumeist ebenso eine Folge der KHK (Statistisches Bundesamt 2009). Dabei hat die Inzidenz akuter Myokardinfarkte zwischen 1986 und 2006 nicht zuletzt durch die verbesserte Primärprävention um über 20% abgenommen (Lowel und Meisinger 2006). Letztere gründet auf der Reduktion bekannter Risikofaktoren, welche maßgeblich zur Entstehung der Krankheit beitragen (Hermanson et al. 1988; Haskell et al. 1994; De Lorgeril et al. 1999; LaRosa et al. 1999; Ades 2001; Jolliffe et al. 2001; Barrett 2002; Moser 2002; Dietz und Rauch 2003; Gaede et al. 2003; Sdringola et al. 2003) (vgl. **Tabelle 1**).

Tabelle 1 Risikofaktoren KHK

Hauptrisikofaktoren (Major Risk Factors)		weitere Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Nikotin • LDL-Cholesterin-Erhöhung • HDL-Cholesterin-Erniedrigung • arterieller Hypertonus • Diabetes mellitus • Geschlecht (♂:♀=2:1) 	<ul style="list-style-type: none"> • genetische Prädisposition (KHK/MI Angehörige 1.Grades vor dem 55.(♂) bzw. 65.(♀) Lebensjahr) • Lebensalter (♂ ≥45 Jahre; ♀ ≥55 Jahre) 	<ul style="list-style-type: none"> • Lipoprotein a > 300 mg/l • Hyperhomocysteinämie • Hyperfibrinogenämie • Stresstyp A • Adipositas • Bewegungsmangel

Legende: HDL = High Density Lipoprotein; LDL = Low Density Lipoprotein

1.1.2. Definition und Pathophysiologie

Die KHK ist definiert als die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Durch Bildung fibrinöser Plaques entstehen Koronarstenosen, die den koronaren Blutfluss vermindern und ab einem bestimmten Stenosegrad zu Koronarinsuffizienz und damit zu Ischämien des Herzmuskels führen. Frühe Stadien

der Erkrankung verlaufen in der Regel klinisch asymptomatisch, myokardialer Sauerstoffbedarf und -angebot sind noch ausgeglichen. Höhergradige Stenosen der Koronargefäße gehen allerdings mit einer Einschränkung der Koronarreserve einher. Hierbei handelt es sich um die Differenz zwischen Koronardurchblutung in Ruhe und maximal möglicher Koronardurchblutung. Ab einer Reduzierung des Gefäßlumens um 50% spricht man von einer „signifikanten Stenose“, Perfusionsstörungen sind die Folge. Bei „kritischen Stenosen“ von über 75% kommt es typischerweise zu belastungsabhängigen retrosternalen Schmerzen (stabile Angina pectoris/ Stenokardien), die als Leitsymptom in 40% der Fälle die Erstmanifestation einer KHK darstellen (Dietz und Rauch 2003; Braunwald 2008).

1.1.3. Klinik

Die *stabile Angina pectoris* tritt definitionsgemäß reproduzierbar unter körperlicher oder psychischer Belastung auf und verschwindet in Ruhe und nach Gabe von Nitroglyzerin (vgl. **Tabelle 2**). Sie wird laut Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS) eingeteilt in die Schweregrade I (Beschwerden nur bei schwerer körperlicher Arbeit) bis IV (Beschwerden bei jeder Belastung oder in Ruhe) (Dagenais, Armstrong et al. 2002).

Davon abzugrenzen ist die *instabile Angina pectoris*, die wie auch der *Myokardinfarkt* zum *akuten Koronarsyndrom* gerechnet wird (vgl. **1.2.1.** und **Tabelle 2**).

Weitere klinische Verlaufsformen der KHK neben dem akuten Koronarsyndrom (in 40% der Fälle Erstmanifestation der Erkrankung) sind die stumme, d.h. asymptomatische Ischämie bei älteren Patienten und Diabetikern, der plötzliche Herztod (in 20% der Fälle als Erstmanifestation), sowie Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen (Giannitsis 2008).

Tabelle 2 Klinik der koronaren Herzkrankheit – Definitionen, modifiziert aus (Dietz und Rauch 2003)

stabile Angina pectoris	instabile Angina pectoris (akutes Koronarsyndrom)	Myokardinfarkt (akutes Koronarsyndrom)
<ul style="list-style-type: none"> retrosternaler drückender/einengender Schmerz, seltener Brennen häufig Ausstrahlung in einen oder beide Arme (links>rechts), Hals, Unterkiefer, Rücken oder Oberbauch selten isoliert an den Ausstrahlungsorten auftretender Schmerz evtl. begleitend Dyspnoe 		
<ul style="list-style-type: none"> anfallsweise relativ gleichartig 	<ul style="list-style-type: none"> neu aufgetreten („de novo-Angina“) progredient bezüglich Häufigkeit/Intensität/Dauer („crescendo-Angina“) 	<ul style="list-style-type: none"> sehr stark/„vernichtend“ (häufig Todesangst)
<ul style="list-style-type: none"> wenige Minuten anhaltend 	<ul style="list-style-type: none"> ≤ 20 min anhaltend 	<ul style="list-style-type: none"> >20 Minuten anhaltend
<ul style="list-style-type: none"> auslösbar durch körperliche/emotionale Belastung, Kälte, ausgiebige Mahlzeiten; Besserung durch körperliche Ruhe 	<ul style="list-style-type: none"> auch in Ruhe auftretend 	<ul style="list-style-type: none"> keine Besserung durch körperliche Ruhe
<ul style="list-style-type: none"> Besserung nach Gabe von Nitropräparaten innerhalb von Minuten 	<ul style="list-style-type: none"> verzögerte Reaktion auf Nitropräparate 	<ul style="list-style-type: none"> nitrorefraktär
		<ul style="list-style-type: none"> ausgeprägte vegetative Begleitsymptome

1.1.4. Therapie

Die Behandlung der koronaren Herzkrankheit richtet sich nach dem Schweregrad der Grunderkrankung sowie relevanten Begleiterkrankungen und beinhaltet drei sich ergänzende Komponenten:

- 1) Pharmakotherapie: eingesetzt werden anti-ischämische Substanzen, die den Sauerstoffverbrauch senken und die myokardiale Durchblutung verbessern (z.B. Nitrate, β -Blocker, ACE-Hemmer), Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Aspirin) und Cholesterinsynthesehemmer (Statine).

2) Koronare Revaskularisierungsmaßnahmen durch

- a) eine aorto-koronare Bypass-Operation unter Verwendung venöser oder arterieller Grafts oder
- b) perkutan-interventionelle Verfahren mit Dilatation der verengten Gefäßabschnitte (PCI = percutaneous coronary intervention), meist mit Implantation metallischer Gefäßstützen (Stents).

Eine medikamentös-konservative Vorgehensweise kommt bei symptomatischen Patienten ohne signifikante Stenosen (<50%) der epikardialen Koronargefäße oder zur begleitenden Therapie nach Revaskularisierung (Bypass-Operation bzw. Angioplastie) zum Einsatz.

Die Indikation zur koronarchirurgischen Intervention ist heutzutage vor allem bei koronarer Mehrgefäßerkrankung (Zwei- bis Drei-Gefäßerkrankung) mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion sowie bei signifikanter Hauptstammstenose der linken Koronararterie gegeben, während perkutan-interventionelle Verfahren in erster Linie bei Patienten mit Ein- bis Zwei-Gefäßerkrankung und Ischämienachweis Anwendung finden. Durch die Verbesserung der verfügbaren Stents (Strebendichte, Flexibilität) können zunehmend komplexe Läsionen und somit auch Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen minimalinvasiv komplett revaskularisiert werden (Dietz und Rauch 2003; Giannitsis 2008).

1.2. Das akute Koronarsyndrom

1.2.1. Einteilung

Der Begriff *akutes Koronarsyndrom* (*acute coronary syndrome* = ACS) umfasst die Verlaufsformen der KHK, welche unmittelbar lebensbedrohlich sind. Man unterscheidet hierbei den *akuten Myokardinfarkt*, darunter den *ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI)* und den *Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt (NSTEMI)*, von der *instabilen Angina pectoris (IAP)* (Alpert et al. 2000; Thygesen et al. 2007).

Diese Einteilung erfolgt über die EKG-Diagnostik sowie herzmuskelspezifische serologische Marker (vor allem Troponine).

Patienten mit Verdacht auf ACS werden zunächst anhand des Elektrokardiogramms in die Gruppen mit und ohne ST-Streckenhebungen unterteilt. Bei Vorliegen von ST-Streckenhebungen von mehr als 0,2 Millivolt in zwei oder mehr benachbarten Ableitungen gilt die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes als gesichert (vgl. **1.3.1.**), man spricht von einem ST-Elevations-Myokardinfarkt (vgl. **Abb. 1**).

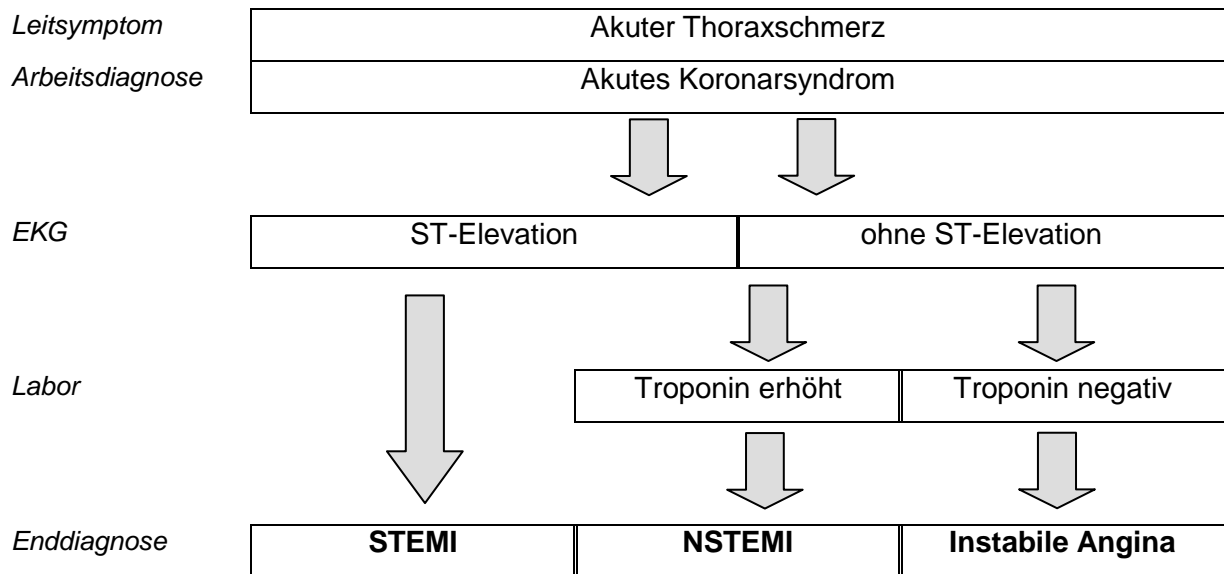


Abb. 1 ACS - Terminologie, modifiziert aus (Hamm 2004a)

Legende: ACS = acute coronary syndrome; NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt; STEMI= ST-Elevations-Myokardinfarkt

Ob in der Gruppe ohne ST-Hebungen ein Myokardinfarkt, d.h. eine Myokardnekrose vorliegt erschließt sich labordiagnostisch anhand des Nachweises infarkttypischer kardialer Marker im Serum. Die größte Bedeutung fällt dabei den Troponinen T und I zu (vgl. **Abb. 1**). Bei entsprechendem Anstieg (>99. Perzentile) dieser Nekrosemarker lautet die Diagnose Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt. Sind im weiteren Verlauf (i.d.R. nach 6 und 12 Stunden) weder EKG-Veränderungen noch ein signifikanter Troponin-Anstieg nachweisbar, spricht man von instabiler Angina pectoris, die häufig eine Vorstufe des akuten Myokardinfarktes darstellt. NSTEMI und IAP können vor weiterer Differenzierung unter dem Begriff „Nicht-ST-Elevations-Akutes-Koronarsyndrom“ (NST-ACS) zusammengefasst werden (Braunwald 1989; Braunwald et al. 2000; Braunwald et al. 2002; Thygesen et al. 2007).

1.2.2. Pathophysiologie

Die häufigste Ursache eines akuten Koronarsyndroms stellt bei bestehender KHK die Ruptur oder Erosion einer fibrinösen Plaque mit anschließender Thrombusbildung dar. Dabei wird der Blutfluss im betroffenen Gefäß entweder vollständig unterbrochen (okklusive Plaque) oder zumindest hochgradig reduziert (subokklusive Plaque) (Davies 2000). Ein Myokardinfarkt ist durch den darauf folgenden Gewebsuntergang charakterisiert, der durch den Anstieg entsprechender Nekrosemarker im Serum identifiziert werden kann (vgl. 1.2.4.) (Davies 2000; Thygesen et al. 2007).

Auslösende Faktoren sind häufig körperliche Anstrengung mit erhöhtem koronarem Sauerstoff-Verbrauch, emotionaler Stress mit erhöhter Sympathikus-Aktivität oder Kälte. Ein bevorzugtes Einsetzen der Symptomatik in den frühen Morgenstunden lässt sich durch eine relative Dehydratation und damit erhöhte Thrombogenität des Blutes erklären.

In seltenen Fällen kann die Ischämie auch durch eine Vaskulitis (z.B. Kawasaki-Syndrom), Embolie (z.B. bei Endokarditis), kongenitale Koronaranomalien, Aortendissektion mit Einbeziehung der koronaren Abgänge oder anhaltende Vasospasmen (z.B. durch Kokainkonsum) hervorgerufen werden.

Im Falle eines kompletten Gefäßverschlusses beruhen die Vorgänge im betroffenen Areal ab 15 bis 30 Minuten nach Unterbrechung der Blutversorgung vor allem auf Elektrolytverschiebungen durch die nunmehr anaerobe Stoffwechselsituation (Van de Werf et al. 2003). Sie können in verschiedene Stadien unterteilt werden, die nach 30 bis 50 Tagen mit der Ausbildung einer Infarktnarbe abgeschlossen sind. Deutlich anfälliger für ischämische Ereignisse ist der muskelstärkere linke Ventrikel, 30% der Hinterwandinfarkte können jedoch auch den rechten Ventrikel mit einbeziehen. In den meisten Fällen sind mehr als 50% der Wanddicke von der Ischämie betroffen, man spricht dann von einem transmuralen Infarkt, sind nur die inneren, subendokardialen Wandschichten involviert, handelt es sich um einen nicht transmuralen Infarkt (Davies 2000; Libby 2001).

Man geht davon aus, dass das vom Untergang bedrohte Herzmuskelareal beim NSTEMI geringer ist als beim STEMI, da im EKG keine Verletzungspotentiale in Form von persistierenden ST-Hebungen sowie in 75% der Fälle auch keine Q-Zacken auftreten (Roskamm et al. 2004). Dies korreliert mit dem unterschiedlichen

pathophysiologischen Verständnis von STEMI und NSTEMI: STEMI werden in den meisten Fällen durch fibrinreiche okklusive Thromben hervorgerufen (kompletter Gefäßverschluss = KGV)(DeWood et al. 1980). Bei NSTEMI herrschen hingegen thrombozytenreiche Thromben vor, die das betroffene Gefäß lediglich partiell oder intermittierend verschließen (kein KGV). Der Anstieg der myokardialen Nekrosemarker beim NSTEMI ist auf den embolischen Verschluss kleinerer Arteriolen und Kapillaren durch in die Peripherie gelangende Thrombusfragmente zurückzuführen (Falk 1985; Davies et al. 1986; Davies 2000; Dietz und Rauch 2003; Roskamm et al. 2004; Bassand et al. 2007).

1.2.3. Klinik

Leitsymptom des akuten Koronarsyndroms ist der retrosternal betonte, häufig ausstrahlende Brustschmerz von stärkster Intensität, der mit Luftnot, Schweißausbrüchen, Übelkeit und dem Gefühl der Lebensbedrohung einhergehen kann (vgl. **Tabelle 2**). Bei älteren Menschen, Frauen und Diabetikern können die Symptome sich atypisch verhalten bzw. auch gar nicht vorhanden sein (stumme Ischämie) (Davis et al. 2004).

1.2.4. Diagnostik

Drei Parameter werden zur Diagnosestellung eines akuten Koronarsyndroms und der weiteren Differenzierung herangezogen: Die typische Symptomatik, typische EKG-Veränderungen und der Nachweis herzspezifischer serologischer Marker (Davies 2000; Thygesen et al. 2007). Zur erweiterten Diagnostik gehören Echokardiographie und Linksherzkatheteruntersuchung.

1.2.4.1. Elektrokardiographie

Das 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) dient in der Akutsituation zur Abgrenzung des STEMI von den anderen Formen des ACS (vgl. **1.2.1.**). Es bildet die wichtigste Grundlage für alle Entscheidungsprozesse und sollte daher entweder bereits vom Notarzt prästationär oder spätestens innerhalb von 10 Minuten nach Ankunft im

Krankenhaus abgeleitet werden. Desweiteren sollten bei jeder Schmerzepisode und 6 sowie 12 Stunden nach Schmerzbeginn EKGs abgeleitet werden (Details siehe **1.3.1.**) (Van de Werf et al. 2003; Hamm 2004b).

1.2.4.2. Biochemische Marker

Biochemische Marker bilden die Grundlage zur weiteren Beurteilung der Patientengruppe mit ACS ohne ST-Hebungen, denn sie ermöglichen die Abgrenzung zwischen NSTEMI und instabiler Angina (vgl. **1.2.1.**) (Hamm und Braunwald 2000; Bassand et al. 2007).

Die kardialen Troponine T und I sind herzmuskelspezifische Marker, die serologisch bereits ab drei Stunden nach Infarktbeginn nachgewiesen werden können. Durch die frühe Nachweisbarkeit sowie ihre in zahlreichen Studien (Olatidoye et al. 1998; Ottani et al. 2000) belegte hohe Sensitivität und Spezifität (beide >95%) haben sie eine zentrale Stellung in der Diagnostik und Risikostratifizierung des ACS eingenommen (Braunwald et al. 2000; Bertrand et al. 2002; Braunwald et al. 2002; Bassand et al. 2007).

Es besteht hierbei grundsätzlich kein Unterschied zwischen Troponin T und I. Bei zunächst fehlendem Nachweis sollten weitere Messungen in einem Zeitfenster von sechs bis zwölf Stunden nach der Aufnahme erfolgen (Hamm et al. 1997).

Auch andere Erkrankungen mit Schädigung des Myokards können mit einem Troponinanstieg einhergehen (z.B. Myokarditis, Lungenembolie). Falsch positive Erhöhungen kommen bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz vor. Die Troponine haben vor allem in der Patientengruppe ohne ST-Hebungen eine bedeutende prognostische Aussagekraft (Antman et al. 1996; Savonitto et al. 1999; Heidenreich et al. 2001; Morrow et al. 2001; Korotkova et al. 2002; Sabatine et al. 2002; Zheng et al. 2004).

Das Enzym Kreatinkinase (CK) kommt in den drei Isoformen CK-MM (Skelettmuskel), CK-MB (Herzmuskel) und CK-BB (Gehirn) vor.

Eine Erhöhung der Gesamt-CK ist somit allein genommen ein unspezifischer Parameter und kommt bei einem breiten Spektrum von Erkrankungen vor, außer

dem akuten Myokardinfarkt sind dies unter anderem Krampfanfälle, körperliche Anstrengung oder ausgedehnte Schlaganfälle.

Ein Anstieg des Isoenzym CK-MB findet sich spezifisch bei Herzmuskelschädigung, so zum Beispiel bei Myokardinfarkt oder Myokarditis. Erhöhte Werte sind ab vier bis acht Stunden nach Infarktbeginn nachweisbar und machen dann einen Anteil von 6 bis 20% der Gesamt-CK aus. Werte unter 6% sprechen eher für die Skelettmuskulatur als Ort der Gewebsschädigung. Infarkttypisch ist weiterhin ein Erreichen des Maximums vor dem der Gesamt-CK. Die Höhe des CK-Anstieges korreliert mit der Infarktgröße (Lee et al. 1987; Giannitsis 2008).

Als weitere labordiagnostische Parameter sind Laktatdehydrogenase (LDH), Aspartataminotransferase (ASAT/GOT), Myoglobin, B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) und inflammatorische Marker wie z.B. das C-reaktive Protein (CRP) zu nennen. Aufgrund ihrer geringeren Spezifität und diagnostischen Bedeutung im Vergleich zu den oben genannten werden sie an dieser Stelle nicht näher behandelt.

Den zeitlichen Verlauf des Serumanstiegs der genannten Marker zeigt **Abb. 2**.

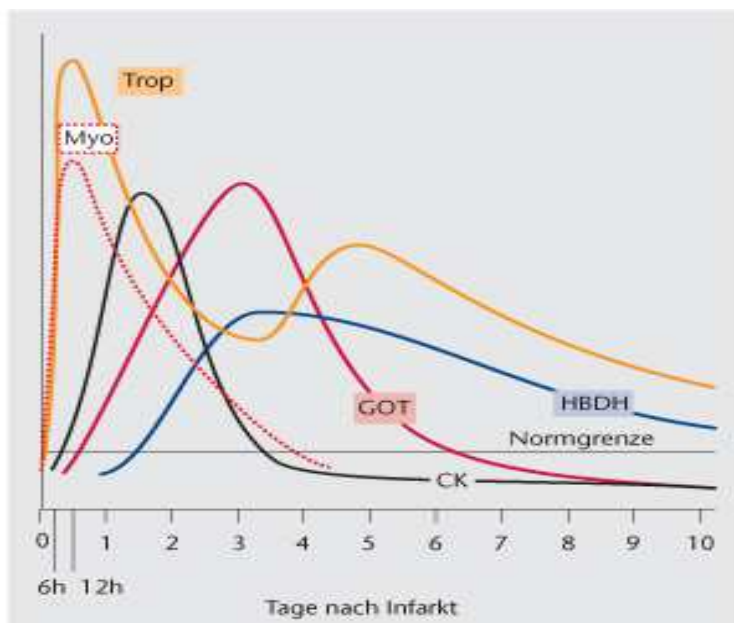


Abb. 2 Serumenzymaktivitäten nach Myokardinfarkt, aus (Giannitsis 2008)

Legende: CK = Kreatinkinase; GOT = Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; HBDH = Isoform der Lactatdehydrogenase; Myo = Myoglobin; Trop = Troponin

1.2.4.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie ermöglicht eine Einschätzung der Infarktgröße durch die Beurteilung der linksventrikulären Funktion, zeigt Lokalisation und Ausmaß möglicher regionaler Wandbewegungsstörungen (Hypokinesie, Akinesie), aneurysmatische Ausweitungen (Dyskinesie) oder Perikardergüsse. Mit Hilfe des Farbdopplers können Klappeninsuffizienzen oder eine Septumperforation nachgewiesen werden. Die Methode ist nichtinvasiv und hat einen hohen Aussagewert. Die Untersuchung sollte daher großzügig zum Einsatz kommen, sofern sie zeitnah und qualifiziert durchführbar ist (Hamm 2004a).

1.2.4.4. Linksherzkatheteruntersuchung

Die Koronarangiographie ist entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie der Goldstandard zur Diagnose und Schweregradbeurteilung der koronaren Herzerkrankung (Hamm 2004a).

Mit ihrer Hilfe können Stenosen und Verschlüsse der Koronararterien identifiziert werden – Grundlage zur Indikationsstellung für eine perkutane oder operative Revaskularisierung. Zur Beschreibung des verbleibenden Flusses in einem betroffenen Koronargefäß dient der TIMI Fluss Grad (TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction). Dabei unterscheidet man Grad 0 (kompletter Gefäßverschluss) bis 3 (normaler Fluss) (Popma 2008).

Ein erhöhtes Risiko besteht bei Patienten mit Hauptstammstenose, Drei-Gefäßerkrankung und sichtbarem Thrombus (Heeschen et al. 1999). Bei 25% der Patienten liegen keine oder nur geringgradige Wandveränderungen vor, es kann sich dann in seltenen Fällen um eine koronarspastische Prinzmetal-Angina handeln (Bory et al. 1996). Im Laevokardiogramm sind entsprechend dem Echokardiogramm hypo- oder dyskinetische Ventrikelwandareale erkennbar, die eine Einschätzung der Infarktgröße erlauben und zusätzliche Informationen zur Infarktlokalisierung liefern. Zudem können durch Druckmessungen Herzzeitvolumen und Ejektionsfraktion errechnet und so die linksventrikuläre Funktion betrachtet werden.

1.2.5. Therapie

Bei allen Formen des ACS werden zunächst Allgemeinmaßnahmen zur Stabilisierung des Patienten getroffen. Dazu gehören Bettruhe in halbsitzender Position, Sauerstoffgabe und eine medikamentöse Basistherapie bestehend aus Analgosedierung, Nitroglyzerin, Acetylsalicylsäure und Clopidogrel (bzw. Prasugrel, Ticagrelor), Heparin sowie β -Blockern (vgl. **Abb. 4**).

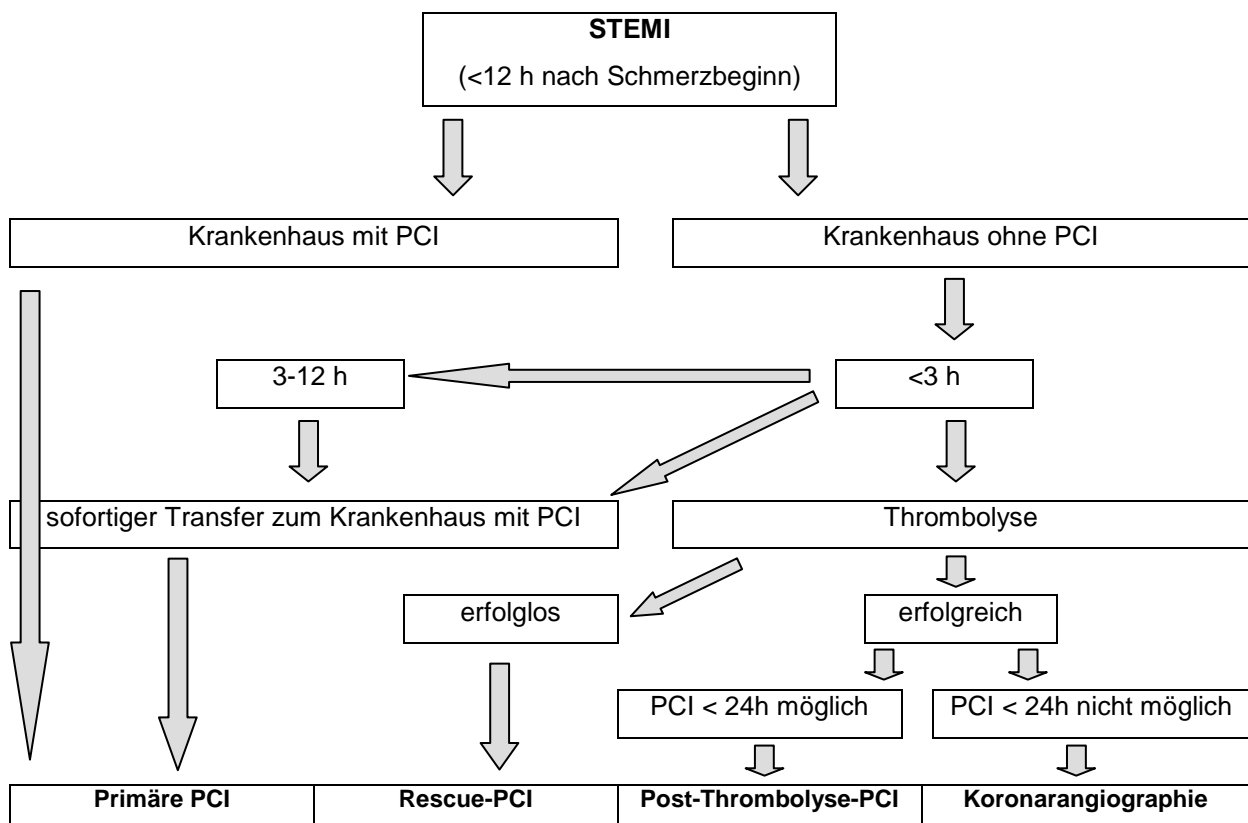


Abb. 3 Therapieschema STEMI, modifiziert aus (Herold 2010)

Legende: PCI = percutaneous coronary intervention; STEMI = ST-Elevations-Myokardinfarkt

Nach Diagnosestellung eines STEMI sollte eine sofortige katheterinterventionelle Reperfusionstherapie (direkte oder primäre PCI) durchgeführt werden, bei fehlender Möglichkeit der direkten PCI optional auch eine Thrombolysetherapie mit PCI innerhalb von 24 Stunden. Allerdings ist zu beachten, dass in den ersten zwei bis vier Stunden nach Symptombeginn die Lysetherapie exponentiell an Wirksamkeit verliert, welche danach weiter linear abfällt (Hamm 2004b). Bei Überschreitung der Grenze von drei Stunden sollte daher eher der Transport in ein mit einem

Herzkatheterlabor ausgestattetes Zentrum erfolgen. Nach 12 Stunden ist eine Senkung der Mortalität durch eine Thrombolyse nicht mehr nachzuweisen. Eine genauere Darstellung der therapeutischen Empfehlungen erfolgt in **Abb. 3**.

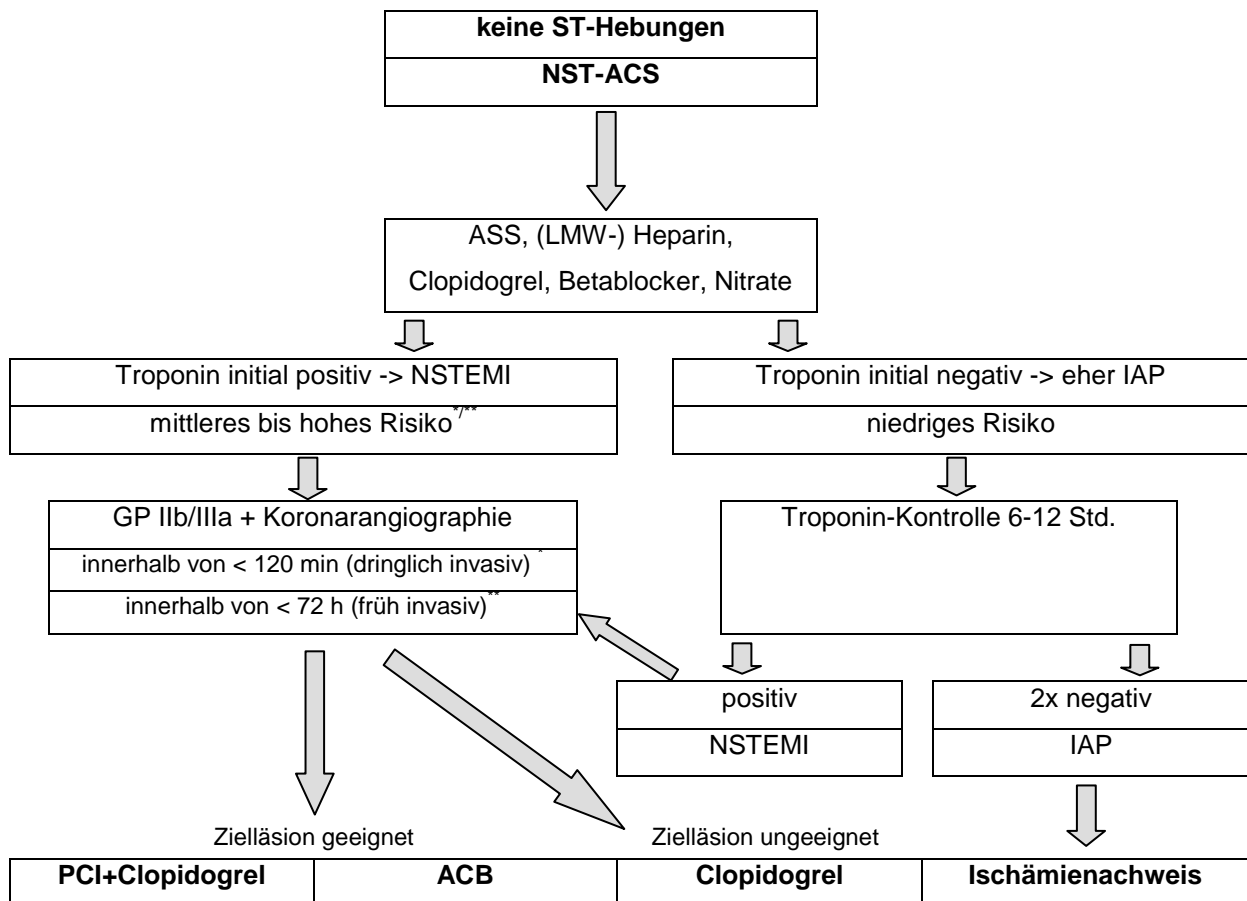


Abb. 4 Therapieschema NST-ACS, modifiziert nach (Hamm 2004a)

Legende: ACB = aortocoronary bypass; GP IIb/IIIa = Glykoprotein IIb/IIIa; IAP =instabile Angina pectoris; LMW-heparin = low molecular weight heparin; NST-ACS = Nicht-ST-Elevations-akutes-Koronarsyndrom; NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt; PCI = percutaneous coronary intervention; (*) = vgl. **Tabelle 3**; (**) = vgl. **Tabelle 4**

Bei einem NST-ACS sind die Therapieempfehlungen komplexer. Nach Stellung der Verdachtsdiagnose sollten die Patienten auf mögliche Risikomerkmale hin beurteilt werden. Risikomerkmale sind vor allem Troponinerhöhung, ST-Streckensenkung >0,2 mV (Diderholm et al. 2002b), hämodynamische Instabilität, Rhythmusinstabilität, refraktäre oder rezidivierende Angina und Diabetes mellitus (vgl. **Tabelle 3 und 4**).

Tabelle 3 Risikoeinschätzung NST-ACS: hohes Risiko, aus (Bonzel et al. 2008)

Dringende invasive Abklärung (< 120 Minuten)
<ul style="list-style-type: none"> • Therapie-refraktäre Angina
<ul style="list-style-type: none"> • wiederholte Angina-Episoden unter intensiver antianginöser Therapie mit ST-Streckensenkungen (≥ 2 mm) oder tief-negativen T-Wellen
<ul style="list-style-type: none"> • klinische Zeichen der Schock-Entwicklung oder hämodynamische Instabilität
<ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohliche Arrhythmien (Kammerflimmern, ventrikuläre Tachykardie)

In Fällen mit potentiell lebensbedrohlichen Risikomeerkmalen (ca. 2 bis 15 % der Patienten mit NSTEMI) wird eine invasive Herzkatheterdiagnostik und Koronarintervention nach Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) (Hamm 2004a; Mollmann et al. 2009) und der European Society of Cardiology (ESC) (Bassand et al. 2007) innerhalb von 120 Minuten nach Schmerzbeginn empfohlen (*urgent invasive* = dringlich invasiv) (vgl. **Tabelle 3**). Der üblichen konservativen Medikation mit antianginösen Pharmaka, Acetylsalicylsäure (ASS) und Heparin werden heute zur Prognoseverbesserung im Falle einer invasiven Reperfusion prä- und periinterventionell die Thrombozytenaggregationshemmer Clopidogrel (bzw. Prasugrel, Ticagrelor) und Glykoprotein (Gp-) IIb/IIIa-Antagonisten hinzugefügt (Koller 2001; Hamm 2004a; Decalf et al. 2007; Mehta et al. 2009).

Tabelle 4 Risikoeinschätzung NST-ACS: mittleres bis hohes Risiko, aus (Bonzel et al. 2008)

Frühe invasive Abklärung (< 72 Stunden)
<ul style="list-style-type: none"> • Troponin erhöht
<ul style="list-style-type: none"> • dynamische ST/T-Veränderungen (symptomatisch oder stumm)
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus
<ul style="list-style-type: none"> • Niereninsuffizienz ($GFR < 60$ ml/min/1,73m²)
<ul style="list-style-type: none"> • Eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF < 40%)
<ul style="list-style-type: none"> • Frühe Postinfarktangina
<ul style="list-style-type: none"> • PCI in den letzten 6 Monaten
<ul style="list-style-type: none"> • Frühere ACB-OP
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer bis hoher Risiko-Score (z.B. GRACE-Risk-Score)

Legende: ACB = aortocoronary bypass; EF = Ejektionsfraktion; GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Für Patienten mit mittleren bis hohen Risikomerkmale, darunter allerdings keine akut lebensbedrohlichen, ist anhand des klinischen Verlaufs zwischen einer frühen invasiven (*early invasive*) Strategie mit Koronarangiographie innerhalb von 72 Stunden oder einer medikamentösen Stabilisierung mit anschließend selektiver Koronarangiographie abzuwägen (Hamm 2004a; Bassand et al. 2007; Mollmann et al. 2009) (vgl. **Tabelle 4**).

Die europäische Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt in den aktuellen Leitlinien das Heranziehen von Risiko-Scores wie z.B. der GRACE-Risk-Score. Hierbei werden Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Kreatinin, Killip-Klasse bei der Einweisung (Einteilung in Killip I bis IV zur Einschätzung der Herzinsuffizienz), ST-Senkungen, kardiale Biomarker und ein eventueller Herzstillstand herangezogen. Aus diesen Daten wird anhand eines Punktwertes das individuelle Risiko berechnet (Granger et al. 2003; Eagle et al. 2004; Fox et al. 2006).

Bestehen keine Risikomerkmale, vor allem ein fehlender Troponinanstieg, so wird nach wiederholter 12-Kanal-EKG-Diagnostik eine konservative Therapie angestrebt. Auch hier wird ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer (z.B. Clopidogrel) zusätzlich zu ASS eingesetzt. In der CURE-Studie (Yusuf et al. 2001) konnte gezeigt werden, dass die Kombination mit Clopidogrel auch bei Patienten mit NSTEMI ohne Reperfusionstherapie eine Reduktion des Risikos von kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall im Vergleich zur Monotherapie mit ASS bewirkte (Roskamm et al. 2004). Es sollte dann möglichst zeitnah weitere nichtinvasive Diagnostik (z.B. Ergometrie) zur Evaluation einer bekannten/ vermuteten KHK bzw. zur Aufklärung etwaiger Differentialdiagnosen erfolgen. Bei Ischämienachweis ist im Anschluss eine Koronarangiographie durchzuführen (Patel et al. 1996; Hamm 2004a; Bassand et al. 2007; Mollmann et al. 2009).

Treten im weiteren Verlauf Risikomerkmale oder eine erneute Angina pectoris auf, so werden auch diese Patienten der invasiven Katheterdiagnostik zugeführt (vgl. **Abb. 4**).

1.3. Bedeutung des EKG bei akutem Koronarsyndrom

1.3.1. Diagnostik

Persistente ST-Streckenhebungen von $\geq 0,1$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Extremitätenableitungen oder von $\geq 0,2$ mV in mindestens zwei zusammenhängenden Brustwandableitungen bzw. das (prognostisch ungünstige) Neuauftreten eines Linksschenkelblocks bei infarkttypischer Symptomatik (Hamm 2004b) weisen einen STEMI nach und stellen die Indikation zur sofortigen Reperfusionstherapie („time is muscle“) (Elmariah et al. 2008). Auf den Nachweis serologischer Marker darf in diesem Fall und bei entsprechender Klinik nicht gewartet werden, da diese wesentlich langsamer reagieren (Hamm 2004a; Mollmann et al. 2009).

EKG-Veränderungen beim STEMI haben einen charakteristischen zeitlichen Verlauf: Im *Initialstadium* zeigt sich nach wenigen Minuten eine Überhöhung der T-Welle, das sogenannte „Erstickungs-T“. Im darauffolgenden *Stadium I/ Frühstadium* beobachtet man in den über dem Infarktareal befindlichen Ableitungen die vom absteigenden QRS-Schenkel abgehenden ST-Hebungen („T-en-dôme“), deren Höhe und Anzahl mit dem Ausmaß der Ischämie korrelieren, während in den dem betroffenen Areal gegenüberliegenden Ableitungen evtl. spiegelbildliche ST-Senkungen (indirekte Infarkt-Zeichen) erscheinen können, welche besonders bei grenzwertigen ST-Hebungen von 0,1 bis 0,2 mV wertvolle zusätzliche Informationen liefern (Otto und Aufderheide 1994). Andererseits weisen reziproke ST-Senkungen auf eine schwere Ischämie hin, was ebenso mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet ist (Willems et al. 1990). Das *Zwischenstadium* ist geprägt vom Auftreten pathologischer tiefer Q-Zacken von $\geq 1/4$ der R-Zacke und breiter als 40 ms („Pardée-Q“, daher die alternative Bezeichnung „Q-wave-Infarkt“), T-Negativierung und möglichem R-Verlust. Zu einer Rückbildung der ST-Streckenveränderungen kommt es im *Stadium II/ Folgestadium* bis sie im *Stadium III/ Endstadium* nicht mehr nachweisbar sind. Die tiefen Q-Zacken hingegen persistieren. Auch die T-Inversion kann weiterhin bestehen. Eine Infarktnarbe ist entstanden, sie bleibt elektrokardiographisch lebenslang nachweisbar. (Klainman et al. 1987; Klainman et al. 1988).

Je nachdem in welchen und in wie vielen Ableitungen die beschriebenen EKG-Veränderungen auftreten und wie ausgeprägt die ST-Hebungen sind, kann auf die

Lokalisation und Ausdehnung des minderdurchbluteten Areals geschlossen werden. So sprechen direkte Infarktzeichen in den Brustwandableitungen, aVL und I, sowie indirekte Infarktzeichen in III und aVF für das Vorliegen eines großen Vorderwandinfarktes mit proximalem Verschluss des Ramus interventricularis anterior (RIVA) entsprechend der LAD (left anterior descending artery). Um einen strikt posterioren Hinterwandinfarkt zu diagnostizieren - meist durch einen Verschluss des Ramus circumflexus (RCX) entsprechend der LCX (left circumflex artery) verursacht - werden die zusätzlichen lateralen Brustwandableitungen V7-V9 benötigt. Das Stadium der vorliegenden EKG-Veränderungen gibt Hinweise auf das Alter des Infarktes.

Beim NSTEMI sind ebenfalls EKG-Veränderungen über dem betroffenen Myokardabschnitt möglich, jedoch wesentlich unspezifischer, so dass auf ihnen allein gründend nicht die Diagnose eines akuten Myokardinfarktes gestellt werden kann (vgl. 1.2.1.).

Dies sind beispielsweise deszendierende oder horizontale ST-Strecken-Senkungen, R-Zacken-Reduktion sowie terminal negative T-Wellen und gleichschenkelig negative T-Wellen. Eine ST-Streckensenkung von mehr als 0,05 mV in zwei oder mehr Ableitungen hat die höchste diagnostische und prognostische Aussagekraft (Cannon et al. 1997; Westerhout et al. 2006). Die Anzahl und das Ausmaß der ST-Strecken-Senkungen korrelieren mit der Schwere der Ischämie. (Savonitto et al. 1999; Kaul et al. 2001; Diderholm et al. 2002b).

Die genannten Veränderungen persistieren für individuell sehr unterschiedliche Zeiträume. Transiente ST-Streckenhebungen sind möglich, dauern aber nicht länger als 20 Minuten an. Pathologische Q-Zacken treten allerdings in 25% der Fälle auf, daher sind die Synonyme „Non-Q-wave-Infarkt“ für den NSTEMI und „Q-wave-Infarkt“ für den STEMI als veraltet anzusehen.

1.3.2. Kontrolle des Therapieerfolges

Besonders im Rahmen eines STEMI können aus dem EKG-Verlauf nach Reperfusionstherapie wichtige Informationen über den Effekt der durchgeführten Maßnahme gewonnen werden. Das anschließenden Verhalten des ST-Segmentes besitzt einen hohen prognostischen Wert (Schroder et al. 1995; Schroder et al. 2001; Przulski et al. 2007).

1.4. Bedeutung der ST-Streckenveränderung für die Dringlichkeit von Reperusionsmaßnahmen: STEMI vs. NSTEMI

Die Einteilung akuter Koronarsyndrome in Nicht-ST-Elevations- und ST-Elevations-Akute-Koronarsyndrome beinhaltet unterschiedliche Empfehlungen für das therapeutische Vorgehen.

Aus zahlreichen Studien ist bekannt, dass dem Vorhandensein von signifikanten ST-Strecken-Hebungen im EKG hochwahrscheinlich ein akuter Gefäßverschluss zugrunde liegt (vgl. **1.2.2.**) (DeWood et al. 1980; Davies 2000). Auch die Reduktion der Sterblichkeit durch eine sofortige katheterinterventionelle Reperfusion ist gut belegt (Canto et al. 2000).

Bei fehlenden ST-Elevationen mit gleichzeitiger Erhöhung der kardialen Marker handelt es sich laut Lehrmeinung um einen temporären bzw. partiellen Verschluss eines Koronargefäßes (vgl. **1.2.2.**). Die Reduktion der Sterblichkeit durch Reperusionsmaßnahmen ist auch hier erwiesen: Die unabhängigen Studien FRISC II (FRISC II investigators 1999; Lagerqvist et al. 2002; Lagerqvist et al. 2006), TACTICS-TIMI 18 (Cannon et al. 2001) und RITA-3 (Fox et al. 2002) zeigten eine signifikante Senkung des Risikos für Tod und Myokardinfarkt durch die invasiven Maßnahmen. Damit belegten sie erstmals die Überlegenheit der koronarangiographischen Revaskularisierung gegenüber einem primär konservativ-abwartendem Vorgehen. Allerdings setzten diese Studien noch auf das Konzept der medikamentösen Stabilisierung („cooling off“) vor der geplanten Koronarintervention. Dies bedeutete eine antithrombotische Vorbehandlung über einen Zeitraum von ein bis vier Tagen, um das Komplikationsrisiko der invasiven Therapie zu vermindern. In der ISAR-COOL-Studie (Neumann et al. 2003) wurde diese Vorgehensweise

widerlegt und der Vorteil einer möglichst frühen (im Mittel 2,4h nach Aufnahme) Intervention bei Hochrisikopatienten deutlich. Diese profitierten ebenfalls in anderen Untersuchungen besonders stark von der frühen invasiven Strategie (Lagerqvist et al. 2002; Diderholm et al. 2002a; Lagerqvist et al. 2006).

Die Empfehlung zu einer dringlichen Intervention (innerhalb 120 Minuten) wird daher bisher nur für Patienten mit Hochrisikomerkmale wie kardiogenem Schock ausgesprochen. Bei klinisch stabilen Patienten beträgt das Zeitfenster für die Durchführung einer Koronarangiographie 72 Stunden. In den aktuellen ESC-Leitlinien heißt es, ein allgemeines sofort-invasiv-therapeutisches Konzept bei medikamentös stabilisierten Patienten sei aufgrund der bisherigen Evidenz nicht zu rechtfertigen (Bassand et al. 2007). Letztere ist gegenwärtig dadurch limitiert, dass die Komplikationsrate von Myokardinfarkt, Tod und Blutung im Falle von invasiven Reperusionsmaßnahmen signifikant höher ist als bei medikamentös-konservativer Therapie (de Winter et al. 2005; Mehta et al. 2005; Hoenig et al. 2006; Bassand et al. 2007). Dies verlangt eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Kalkulation vor Indikationsstellung.

1.5. Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Prävalenz und prognostische Bedeutung eines kompletten koronararteriellen Verschlusses bei Patienten mit NSTEMI zu evaluieren. Dabei sollten insbesondere mögliche Risikofaktoren für einen kompletten Gefäßverschluss identifiziert werden, um die Risikostratifizierung bei Patienten mit NSTEMI weiter zu optimieren und ggf. neue Therapieempfehlungen abzuleiten. Erstrebenswert erschien in diesem Rahmen die genaue Analyse elektrokardiographischer Parameter, um das EKG als diagnostisches Instrument bei Patienten mit NSTEMI effektiver - wenn wohl auch nicht vergleichbar mit seiner Bedeutung bei der Beurteilung eines STEMI - nutzen zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenselektion

Für diese retrospektive Studie wurde ein Kollektiv von 302 Patienten herangezogen, die sich im Beobachtungszeitraum von 01/2003 bis 01/2005 im Herzkatheterlabor des Universitätsklinikums Lübeck mit der Diagnose eines Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarktes einer Koronarangiographie unterzogen hatten. Es handelt sich um Fälle mit frühinvasivem Vorgehen, d. h. zwischen Schmerzbeginn und Koronarangiographie lagen nicht mehr als 24 Stunden.

Die Akquisition der Patienten mit Namen, Geburtsdaten sowie Behandlungszeitpunkten erfolgte über die PCI-Datenbank des Herzkatheterlabors des Universitätsklinikums Lübeck. Klinische, anamnestische und laborchemische Daten lieferte das Patientenaktenarchiv.

Im Universitätsklinikum Lübeck wird bei Patienten mit Troponin-positivem Thoraxschmerz routinemäßig eine sofortige (STEMI) bzw. kurzfristige (<72 Std. - NSTEMI) Koronarangiographie durchgeführt. Als häufige Gründe, in diesen Fällen dennoch keine invasive Diagnostik anzustreben, sind ein fehlendes Einverständnis des Patienten, ein hohes Butungsrisiko oder eine aktive nicht kontrollierbare Blutung und eine nicht-kardial bedingte geringe Lebenserwartung zu nennen.

Anhand der Herzkatheterbefunde konnten 3267 konsekutive Patienten (n=3267) mit der Diagnose eines akuten Koronarsyndroms identifiziert und in einer Datenbank zusammengefasst werden. Bei allen Patienten erfolgte eine quantitative Troponin-T-Bestimmung mittels ELISA (ES 300 System, Roche Diagnostics).

762 Patienten kamen aufgrund der in den Herzkatherbefunden gemachten Aussagen zu Diagnose, Anamnese, EKG und Troponinstatus für die Studienpopulation „NSTEMI“ in Frage. Patienten mit im Herzkatheterbefund nicht klar definiertem Troponinstatus wurden zunächst in das Kollektiv aufgenommen.

Anschließend wurde unter Zuhilfenahme der Archivdaten die schließliche Studienpopulation von 302 Patienten (n=302) selektiert (vgl. **Abb. 5**). Diese erfüllten die folgenden Kriterien für die Diagnose eines Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarktes:

1. über 20 Minuten anhaltender, unter antiischämischer Therapie nicht rückläufiger, charakteristischer Thoraxschmerz (vgl. **Tabelle 2**) bei
2. fehlenden persistenten ST-Strecken-Hebungen im 12-Kanal-EKG und
3. gleichzeitigem signifikanten Anstieg ($>0,1$) kardialer Troponine im Serum.

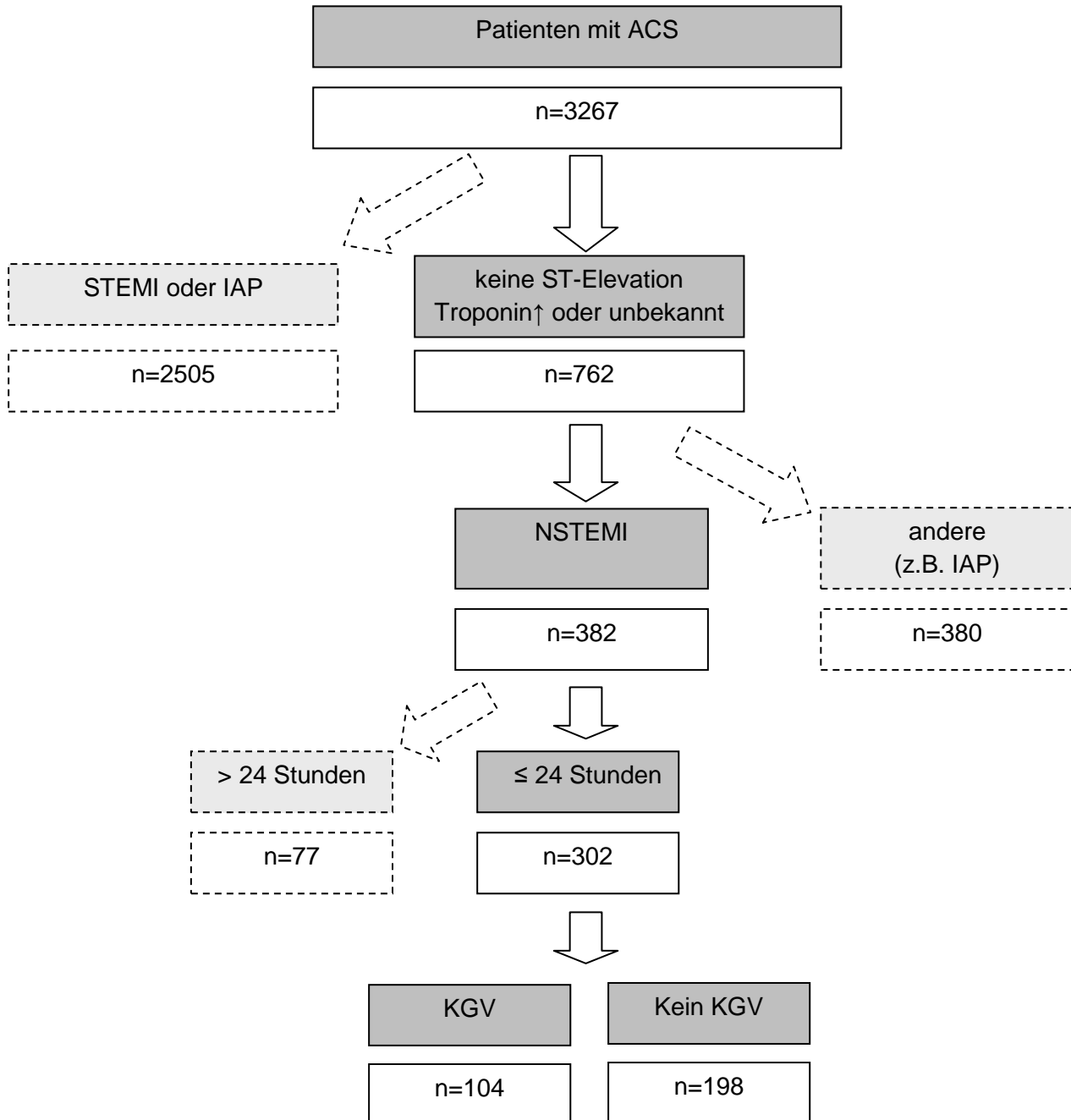


Abb. 5 Patientenselektion

Legende: ACS = akutes Koronarsyndrom; IAP = instabile Angina pectoris; KGV = kompletter Gefäßverschluss; NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt

Ausschlusskriterien waren also zum einen ein fehlender Troponinanstieg und das Auftreten signifikanter ST-Strecken-Hebungen im 12-Kanal-EKG. Zum Ausschluss aus der Studie führten weiterhin eine nachträgliche Ermittlung anderer Ursachen für den Troponinanstieg im Serum, in der EKG-Analyse auffallende, bisher nicht dokumentierte ST-Strecken-Hebungen, das Überschreiten eines Zeitraumes von 24 Stunden zwischen Symptombeginn und Koronarangiographie (symptom to balloon) sowie unzureichendes Datenmaterial.

Das Patientenkollektiv wurde anhand des Merkmals „kompletter Verschluss des Infarktgefäßes“ (KGV) in zwei Gruppen unterteilt, die miteinander verglichen wurden. 104/302 Patienten hatten einen KGV, 198/302 Patienten hatten keinen KGV (vgl. **Abb. 5**).

2.2. Datenerhebung

Die erhobenen Patientendaten umfassen demographische, klinische, anamnestische, laborchemische, koronarangiographische und elektrokardiographische Parameter (vgl. **Tabellen 5 bis 10**).

Tabelle 5 Klinische und demographische Parameter

• NSTEMI	• Nephropathie
• Diabetes mellitus	• Neuropathie
• arterielle Hypertonie	• Retinopathie
• Hypercholesterinämie	• Alter
• Herzinsuffizienz	• Gewicht
	• Größe
	• BMI

Legende: BMI = Body-Mass-Index; NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt

In **Tabelle 5** sind die erhobenen klinischen und demographischen Parameter dargestellt, die bis auf Alter, Größe, Gewicht und BMI mit ja oder nein zu beantworten waren.

Diabetes mellitus wurde definiert anhand der Klassifikation der American Diabetes Association von 1997.

Hypertonie wurde definiert bei Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg bzw. Einnahme antihypertensiver Pharmaka.

Hypercholesterinämie wurde definiert bei Low-Density Lipoprotein (LDL)-Werten von ≥ 160 mg/dl oder Einnahme lipidsenkender Pharmaka.

Herzinsuffizienz wurde definiert nach klinischen Kriterien der New York Heart Association (NYHA) und durch echokardiographische Beurteilung der linksventrikulären Pumpfunktion mit Ermittlung der Ejektionsfraktion (EF) sowie des enddiastolischen linksventrikulären Durchmessers (EDD).

Der BMI wurde berechnet nach der Formel Körpergewicht (kg)/ (Körpergröße (m))².

Tabelle 6 Laborchemische Parameter I (jeweils Aufnahmewert und Maximalwert)

<ul style="list-style-type: none">• CRP• Troponin T• Kreatinin im Serum	<ul style="list-style-type: none">• CK• CKMB• LDH• Leukozyten
---	--

Legende: CRP = C-reaktives Protein; CK = Kreatinkinase; CKMB = Kreatinkinase MB; LDH = Lactatdehydrogenase

Tabelle 6 und 7 zeigen die erhobenen Laborparameter. Als Maximalwert eines Laborparameters wurde jeweils der höchste gemessene Wert während des auf das Akutereignis folgenden stationären Aufenthaltes angenommen. Lag für einen Parameter nur eine einmalige Messung vor, so wurde dieser Wert gleichzeitig als Maximalwert angesehen.

Tabelle 7 Laborchemische Parameter II (Aufnahmewert)

<ul style="list-style-type: none">• Glucose im Serum• Kreatininclearance• Cholesterin	<ul style="list-style-type: none">• Triglyzeride• HDL• LDL
---	--

Legende: HDL = High Density Lipoprotein; HDL = Low Density Lipoprotein

Tabelle 8 Anamnestische Parameter

<ul style="list-style-type: none"> • familiäre Belastung • Nikotinabusus • früherer Infarkt • frühere Bypassoperationen • Insulinpflichtigkeit • orale Antidiabetika • Medikation vor Aufnahme: <ul style="list-style-type: none"> - ASS - Marcumar - Statine 	<ul style="list-style-type: none"> • Medikation bei Entlassung: <ul style="list-style-type: none"> - ASS - Clopidogrel - Statine - β-Blocker - ACE-Hemmer - ATII-Antagonisten
--	--

Legende: ASS = Acetylsalicylsäure; ACE-Hemmer = Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer; ATII-Antagonisten = Angiotensin II -Antagonisten

Die in **Tabelle 8** genannten anamnestischen Parameter, die vor allem die Ermittlung des kardiale Risikoprofils umfassten, wurden dem jeweiligen Aufnahmeblatt bzw. Vorbefunden entnommen. Die Medikation bei Entlassung wurde aus dem Entlassungsbrief übernommen.

Tabelle 9 Koronarangiographische Parameter

<ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum Symptombeginn → Eintreffen Notaufnahme (symptom-to-door) • Zeitraum Eintreffen Notaufnahme → Beginn Koronarangiographie (door-to-balloon) • Zeitraum Symptombeginn → Beginn Koronarangiographie (symptom-to-balloon) • Z.n. Reanimation • kardiogener Schock • intraaortale Ballonpumpe • Zielgefäß: LAD, LCX, RCA, HS, ACB • Infarktgefäß („culprit lesion“): LAD, LCX, RCA, LCA/HS, ACB • Verschluss vs. Stenose Zielgefäß • 1-/2-/3-Gefäßerkrankung • Gabe von GP IIb/IIIa-Antagonisten

Legende: ACB = aortocoronary bypass; HS = Hauptstamm; LAD = left anterior descending artery; LCA = left coronary artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery

In **Tabelle 9** erfolgte die Darstellung der koronarangiographischen Analyse. Ein kompletter Gefäßverschluss wurde definiert als TIMI Fluss Grad 0-1 (TIMI 0 = kompletter Gefäßverschluss, TIMI 1 = Penetration von Kontrastmittel über die Stenose hinaus, jedoch ohne Perfusion des distalen Koronarbettes). Bei ausgeprägter Kollateralisierung und fehlendem thrombotischen Material sowie Vorhandensein weiterer Koronarläsionen wurde vom Untersucher bestimmt, ob es sich um einen alten Verschluss handelte.

Läsionen in Ästen der drei Hauptgefäße LAD, LCX und RCA wurden diesen zugeordnet. Wichtig war die separate Dokumentation von „Zielgefäß(en) der Intervention“ und „Infarktgefäß“, da häufig mehrere Zielgefäße interveniert wurden sowie in diesem Zusammenhang die Ausprägung der KHK (Ein- oder Mehrgefäßerkrankung).

Die ermittelten Zeitintervalle „Symptombeginn – Krankenhausaufnahme – Intervention“ dienten einerseits dem Ausschluss von Patienten, die nicht innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn einer Intervention zugeführt werden konnten (vgl. **Abb.5**). Andererseits wurden sie auch für den Vergleich der Kollektive genutzt.

2.3. EKG-Analyse

Für die Untersuchung wurden die in der Notfallaufnahme bzw. direkt vor der Koronarangiographie geschriebenen 12-Kanal-EKGs nach den in **Tabelle 8** dargestellten Kriterien analysiert.

Verwendete 12-Kanal-EKG-Geräte waren „MAC 1200 ST“ der Firma GE Medical Systems sowie „EK 53“ der Firma PPG Hellige.

Die EKGs wurden jeweils bei einer Papiergeschwindigkeit von 50 mm/s auf einem standardisierten Registrierpapier mit Millimetereinteilung aufgezeichnet. Laut Eichung entsprach 1 cm Ausschlag einer Spannung von 1 mV.

Die Messung der ST-Stecken-Senkungen gegenüber der isoelektrischen Linie erfolgte 0,08 Sekunden nach dem J-Punkt. Der J-Punkt ist als Umschlagpunkt des QRS-Komplexes zur ST-Strecke definiert. Die Messungen erfolgten auf 0,5mm

(entspricht 0,05mV) genau. Sie wurden in allen Ableitungen des Aufnahme-EKGs durchgeführt.

Tabelle 10 EKG-Kriterien

Parameter	Einheit
<ul style="list-style-type: none"> • Herzfrequenz • Herzrhythmus • Herzachse 	<p>Schläge/Minute</p> <p>1=SR, 0=andere</p> <p>0° bis +/-180°</p>
<ul style="list-style-type: none"> • pathologische Q-Zacken <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 30 ms - Verhältnis Q:R > 25% in 2 aufeinanderfolgenden Ableitungen • Anzahl der Ableitungen mit pathologischen Q-Zacken 	<p>ja/nein</p> <p>Zahl</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ST-Streckensenkung <ul style="list-style-type: none"> - $\geq 0,5$ mm bei 80 ms nach dem J-Punkt • Summe der ST-Streckensenkungen in allen betroffenen Ableitungen • maximale ST-Streckensenkung • Anzahl der Ableitungen, die ST-Streckensenkungen zeigen 	<p>Millimeter</p> <p>Millimeter</p> <p>Millimeter</p>
<ul style="list-style-type: none"> • T-Inversion <ul style="list-style-type: none"> - T-Inversion $\geq 1,0$ mm - biphasische T-Welle mit negativer Komponente $\geq 1,0$ mm - Pseudonormalisierung der zuvor negativen T-Welle • maximale T-Inversion • Anzahl der Ableitungen, die eine T-Inversion zeigen 	<p>Millimeter</p> <p>Millimeter</p> <p>Zahl</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Linksabweichung der Herzachse < -30° • Rechtsabweichung der Herzachse $\geq 90^\circ$ • Linksschenkelblock 	<p>ja/nein</p> <p>ja/nein</p> <p>ja/nein</p>

Legende: SR = Sinusrhythmus

2.4. Nachbeobachtung

Eine Nachbefragung der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde größtenteils in strukturierten Telefongesprächen durchgeführt. War dies nicht möglich, wurden die aktuellsten Daten aus den Patientenakten bzw. der Herzkatherdatenbank verwendet. Die mittlere Follow-Up-Zeit betrug 836 Tage.

Die ermittelten Daten umfassten zum Einen die Frage, ob es im Zeitraum seit der Koronarangiographie zu einem Major Adverse Cardiac or Cerebral Event (MACCE) gekommen war. Als MACCE gewertet wurden Tod, erneuter Myokardinfarkt am Territorium des zuvor betroffenen Zielgefäßes, In-Stent-Restenose mit erneuter Notwendigkeit einer Intervention am Zielgefäß, aortokoronare Bypassoperation und Apoplex. Bei erfolgter perkutaner Re-Intervention, sowie Re-Myokardinfarkt, wurde mit Hilfe der Herzkatheterdatenbank die Übereinstimmung mit dem ursprünglichen Zielgefäß überprüft.

Die Zeitpunkte für diese Ereignisse wurden dokumentiert und die Zeiträume ab der zu Grunde liegenden Koronarangiographie berechnet. Zudem wurde die Einnahme eines Statins vor dem betrachteten NSTEMI erfragt, falls nicht eindeutig in der Patientenakte dokumentiert. Bei Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus wurden der Zeitpunkt der Erstdiagnose und, sofern zutreffend, der Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Insulin ermittelt.

Während der Telefoninterviews wurde eine standardisierte Reihenfolge der Fragen eingehalten. Diese wurden gleichlautend in allgemeinverständlicher Form gestellt, wobei jedoch teilweise weiterführende Erläuterungen notwendig wurden, um die Zielsetzung der Frage verständlich zu machen. Beschränkte sich die Genauigkeit der Angaben von Zeitpunkten auf Monat und Jahr, wurde der 15. des betreffenden Monats zu Grunde gelegt. Diabetes-Erstdiagnosen sowie Beginn einer Insulintherapie wurden auf das Jahr genau erfragt.

12 Patienten lehnten eine telefonische Befragung ab, 11 Patienten waren weder über die in der Akte dokumentierte Telefonnummer noch über das Telefonbuch zu kontaktieren. Es wurden in diesen Fällen, soweit vorhanden, Daten aus der Herzkatheterdatenbank für die Nachbeobachtung herangezogen.

2.5. Statistik

2.5.1. Verwendete Software

Zur statistischen Auswertung wurden zwei Softwarepakete verwendet: Microsoft Excel (Microsoft Inc., Redmond, Washington, USA) und Statistical Packages for Social Sciences 17.0 (SPSS 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

2.5.2. Statistische Tests

2.5.2.1 Deskriptive Verfahren

Deskriptiv wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Varianzen, Mediane, Maxima und Minima sowie Anzahl und prozentuale Häufigkeiten errechnet.

2.5.2.2 Vergleiche der Parameter

Nominale Parameter wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests nach Pearson oder mit dem exakten Test nach Fisher verglichen.

Die Merkmale der Gruppen wurden bei Normalverteilung der Daten durch einen Vergleich der Mittelwerte mit dem T-Test nach Student gegenübergestellt. Waren die Daten nicht normalverteilt, wurde der U-Test nach Mann-Whitney angewandt. Für den Vergleich von paarweise ermittelten Werten wurde bei Normalverteilung der T-Test für Paare durchgeführt.

Bei nicht normalverteilten Werten wurde der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben verwendet.

2.5.2.3 Kreuztabellen

Zur Erstellung von Kreuztabellen wurde eine Aufteilung anhand von Grenzwerten (Cut-Off-Werten) vorgenommen. Die Erstellung der Kreuztabellen machen die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem prädiktiven Wert möglich.

2.5.2.4 Überlebensanalyse

Die bei der Erstellung der Kreuztabellen verwendeten Cut-Off-Werte wurden auch verwendet, um das Überleben der Patienten anhand von Kaplan-Meier-Kurven zu untersuchen. Die Überlebenskurven wurden mittels Log Rank Test auf statistische Signifikanz überprüft.

2.5.2.5 Korrelation der untersuchten Parameter

Die untersuchten Parameter wurden miteinander bivariat korreliert und der jeweils zugehörige Pearson-Korrelationskoeffizient mit dem entsprechenden Signifikanzniveau errechnet.

2.5.2.6 Regressionsanalyse

Variablen aller Patienten mit einem STEMI, die in einer univariaten, schrittweisen logistischen Regressionsanalyse als unabhängige Prädiktoren identifiziert wurden, sind anschließend in eine multivariate logistische Analyse eingeschlossen worden. Für die Parameter der Regressionsanalyse wurde das relative Risiko und die Odds Ratio berechnet.

2.5.2.7 Signifikanzniveau

P-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

2.6. Ethikvotum

Für die Durchführung der retrospektiven Studie liegt eine Zustimmung der Ethikkommission vor.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

In die vorliegende Studie wurden 302 konsekutive Patienten mit akutem NSTEMI eingeschlossen, die sich im Zeitraum 01/2003 bis 01/2005 einer Koronarangiographie am Universitätsklinikum Lübeck unterzogen hatten. Das Kollektiv wurde nach angiographischen Parametern in zwei Gruppen unterschieden: 198/302 Patienten (66%) zeigten in der Koronarangiographie keinen kompletten Gefäßverschluss (KGV), definiert als TIMI Fluss Grad 2-3. 104/302 Patienten hatten angiographisch einen kompletten Gefäßverschluss, definiert als TIMI Fluss Grad ≤ 1 . Die Prävalenz des kompletten Gefäßverschlusses lag damit bei 34% (vgl. **Abb. 6**).

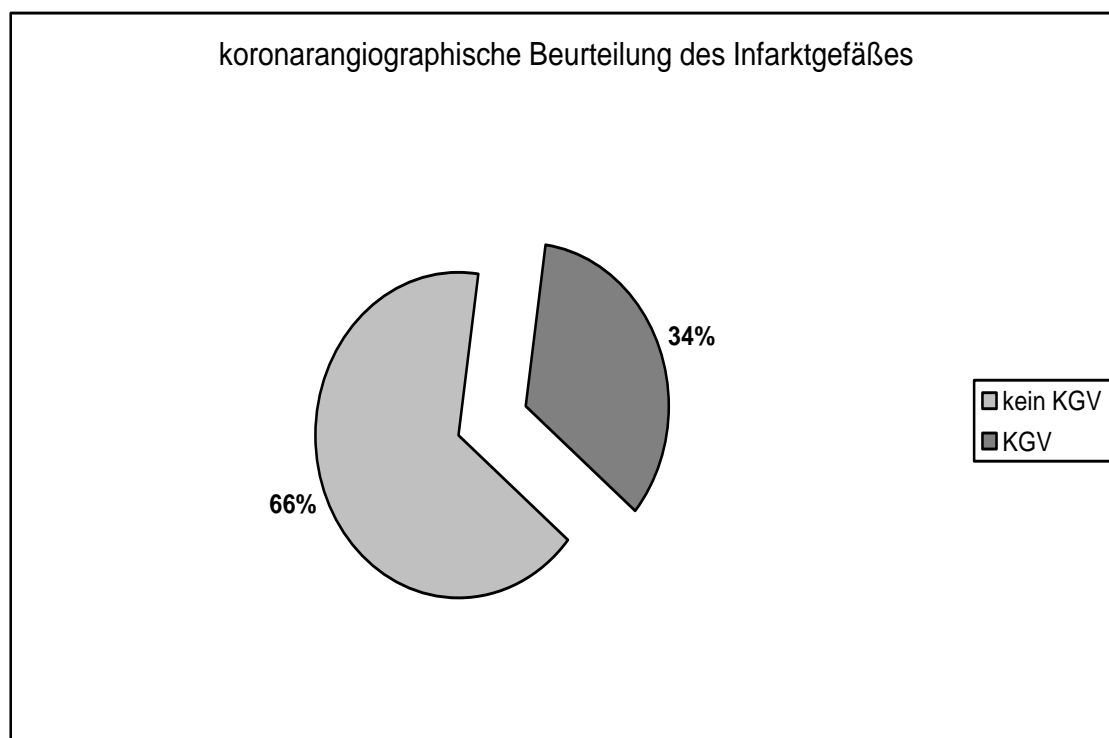


Abb. 6 Ermittlung der zu vergleichenden Patientenkollektive

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss

Die Basischarakteristika des Studienkollektivs sowie der beiden Subgruppen der Patienten mit und ohne kompletten Gefäßverschluss werden zusammenfassend in **Tabelle 11** dargestellt.

Tabelle 11 Basischarakteristika

	kein KGV	KGV	p-Wert
Patienten	198 (66%)	104 (34%)	
Alter	67±12	66±10	0,71
Männlich	69%	73%	0,51
BMI	27,5±4,1	27,3±4,2	0,63
Diabetes mellitus	30%	32%	0,79
arterieller Hypertonus	84%	78%	0,21
Hyperlipoproteinämie	68%	63%	0,37
Nikotin	48%	43%	0,47
positive Familienanamnese	30%	27%	0,69
ASS-Vorbehandlung	41%	39%	0,81
Marcumar-Vorbehandlung	5%	5%	1,00
Statin-Vorbehandlung	19%	20%	0,76

Legende: ASS = Acetylsalicylsäure; BMI = Body Mass Index;
KGV = kompletter Gefäßverschluss

Das Durchschnittsalter war mit 67±12 Jahren in der Patientengruppe ohne KGV und 66 ±10 Jahren in der Patientengruppe mit KGV vergleichbar (p=0,714). Auch in den weiteren Basischarakteristika gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Dies gilt unter anderem für das kardiovaskuläre Risikoprofil. So findet sich bei 30% der Patienten ohne KGV und bei 32% der Patienten mit KGV ein Diabetes mellitus (p=0,793), 84% der Patienten ohne KGV und 78% der Patienten mit KGV weisen einen arteriellen Hypertonus auf (p=0,212) und bei 68% der Patienten ohne KGV im Gegensatz zu 63% der Patienten mit KGV besteht eine Hyperlipoproteinämie (p=0,372). Der BMI liegt bei durchschnittlich 27,5±4,1 in der Gruppe ohne KGV und bei 27,3±4,2 in der Gruppe mit KGV (p=0,631). Bei knapp weniger als die Hälfte des Gesamtkollektivs (48% ohne KGV vs. 43% mit KGV) ist anamnestisch ein Nikotinabusus bekannt (p=0,468).

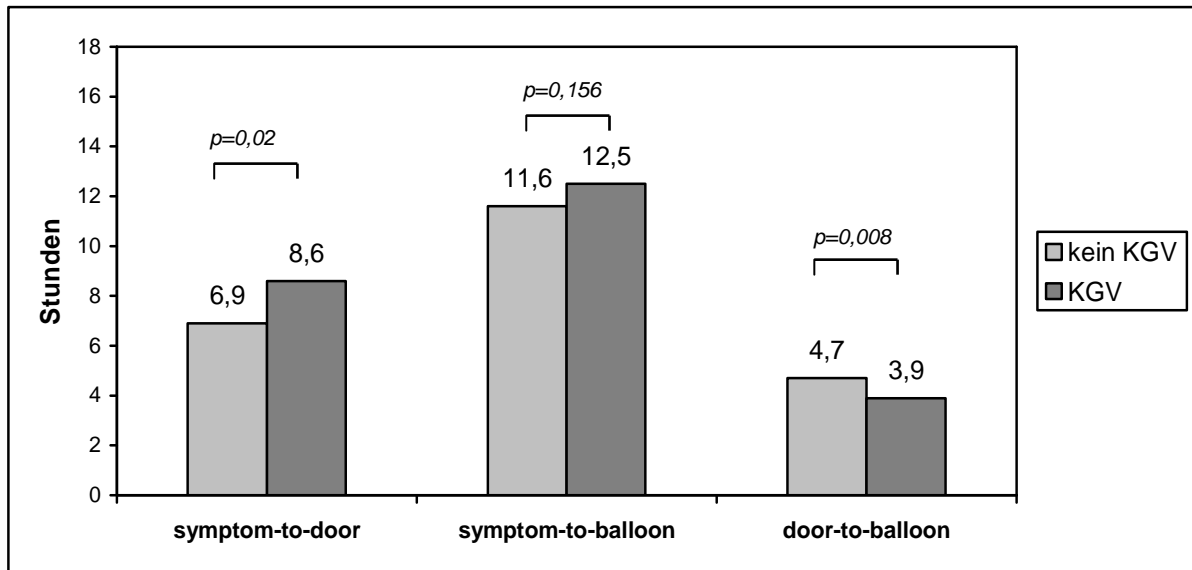


Abb. 7 Transferzeiten

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss

Transferzeiten mit Standardabweichung: symptom-to-door: $6,9 \pm 5,7$ vs. $8,6 \pm 6,3$;
 symptom-to-balloon: $11,6 \pm 5,4$ vs. $12,5 \pm 5,6$; door-to-balloon: $4,7 \pm 4,1$ vs. $3,9 \pm 3,2$

Das Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Aufnahme im Krankenhaus (symptom-to-door) war für die Patientengruppe mit komplettem Gefäßverschluss signifikant länger als für die Patientengruppe mit offenem Infarktgefäß ($8,6 \pm 6,3$ Std. vs. $6,9 \pm 5,7$ Std., $p=0,02$). Signifikant unterschiedlich zeigte sich auch die kürzere Zeit zwischen Aufnahme im Krankenhaus und Koronarangiographie (door-to-balloon, $p=0,008$) für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss. Währenddessen waren die Unterschiede in den Zeiten zwischen Symptombeginn und Koronarangiographie (symptom-to-balloon, $p=0,156$) nicht signifikant (vgl. **Abb. 7**).

Therapeutisch standen neben medikamentös konservativen Maßnahmen die verschiedenen Revaskularisierungsoptionen zur Verfügung (vgl. **1.1.4.**).

Bei 250 Patienten wurde eine Koronarintervention durchgeführt, 18 Patienten mussten sich einer Bypass-OP unterziehen und 34 Patienten erhielten eine primär medikamentös-konservative Therapie (vgl. **Abb. 8**).

In der Gruppe mit komplettem Gefäßverschluss erhielten 80 Patienten eine Koronarintervention, 9 Patienten eine Bypassversorgung und 15 Patienten eine primär medikamentös-konservative Therapie.

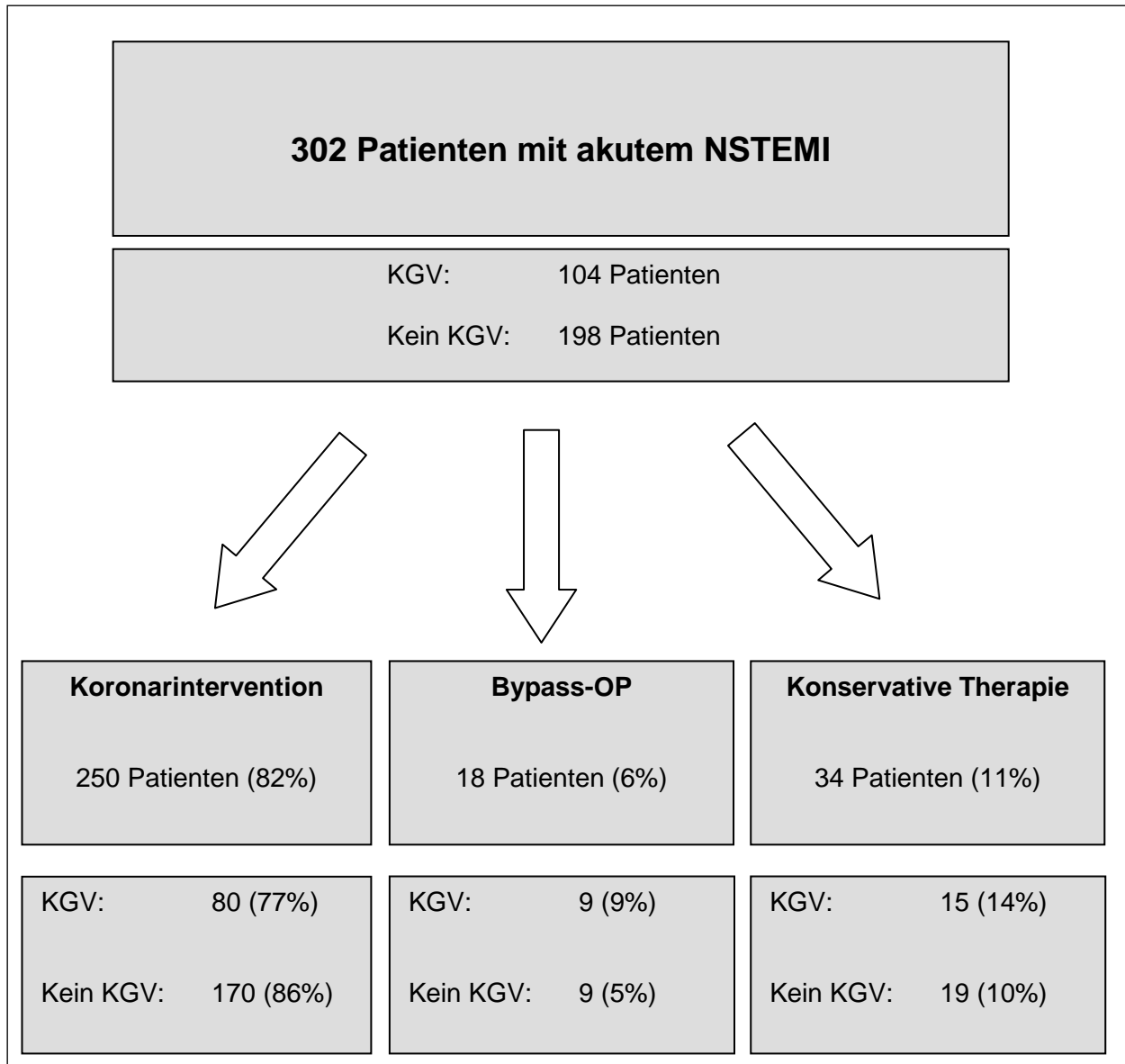


Abb. 8 Therapeutisches Vorgehen

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss; NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt

3.2. Angiographische Ergebnisse

Die Analyse der jeweiligen Infarktgefäße ergab für die Patientengruppe mit komplettem Gefäßverschluss eine gleichmäßige Verteilung auf die Nativgefäße LAD, RCA und LCX (26% vs. 24% vs. 25%). In der Patientengruppe mit offenem Infarktgefäß war zum überwiegenden Teil (39%) die LAD betroffen.

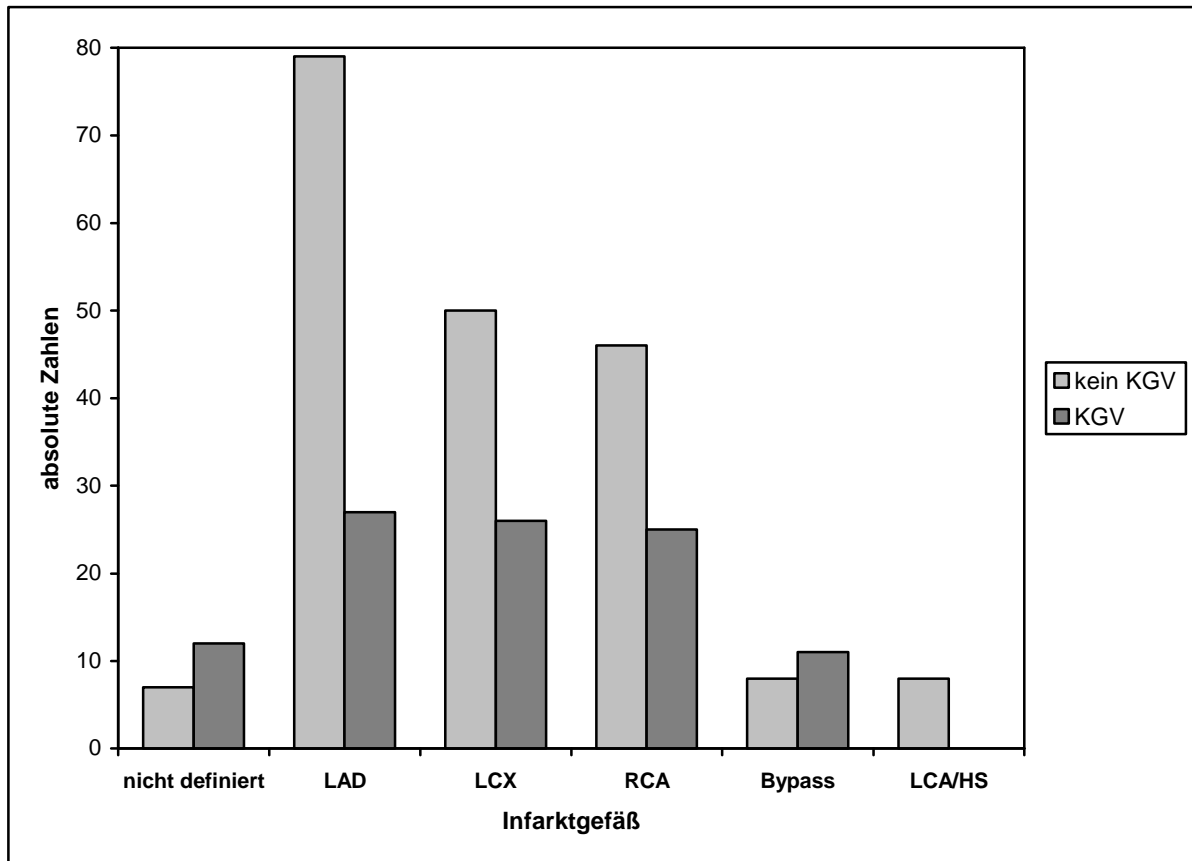


Abb. 9 Verteilung der Infarktgefäße

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss; LAD = left anterior descending artery; LCA/HS = left coronary artery/Hauptstamm; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery

Die Ermittlung der Infarktgefäße („culprit lesions“) beruht auf der Einschätzung der jeweiligen Untersucher während der Koronarangiographie, wobei TIMI-Flussgrad, Ventrikelwandbewegung, Kollateralisierung und eventuell vorhandene Vorbefunde berücksichtigt und in Bezug zum elektrokardiographischen Befund gesetzt wurden. Bei nicht eindeutigen Befunden wurden Aufzeichnungen der Untersuchungen erneut evaluiert. Für 19 Patienten (6,3% des Gesamtkollektivs) ließ sich keine sichere Aussage bezüglich des Infarktgefäßes machen (vgl. **Abb. 8**). 78% der Patienten mit KGV und 80% der Patienten ohne KGV haben eine Mehrgefäßerkrankung (vgl. **Tabelle 12**).

Tabelle 12 Angiographische Ergebnisse

	kein KGV (n=198)	KGV (n=105)	p-Wert
Mehrgefäßerkrankung	78% (155/198)	80% (83/105)	0,88
LAD betroffen	39% (77/198)	26% (27/105)	0,03*
RCA betroffen	24% (47/198)	24% (25/105)	1,00
LCX betroffen	27% (54/198)	25% (26/105)	0,78
Bypass betroffen	4% (8/198)	11% (11/105)	0,04*

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss; LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery

3.3. Laborchemische Ergebnisse

Bei Patienten mit KGV zeigte sich ein größeres Infarktareal als bei Patienten ohne KGV, abgebildet durch einen stärkeren Anstieg der Infarktmarker (kardiale Troponine und Kreatinkinase) in der ersten Gruppe.

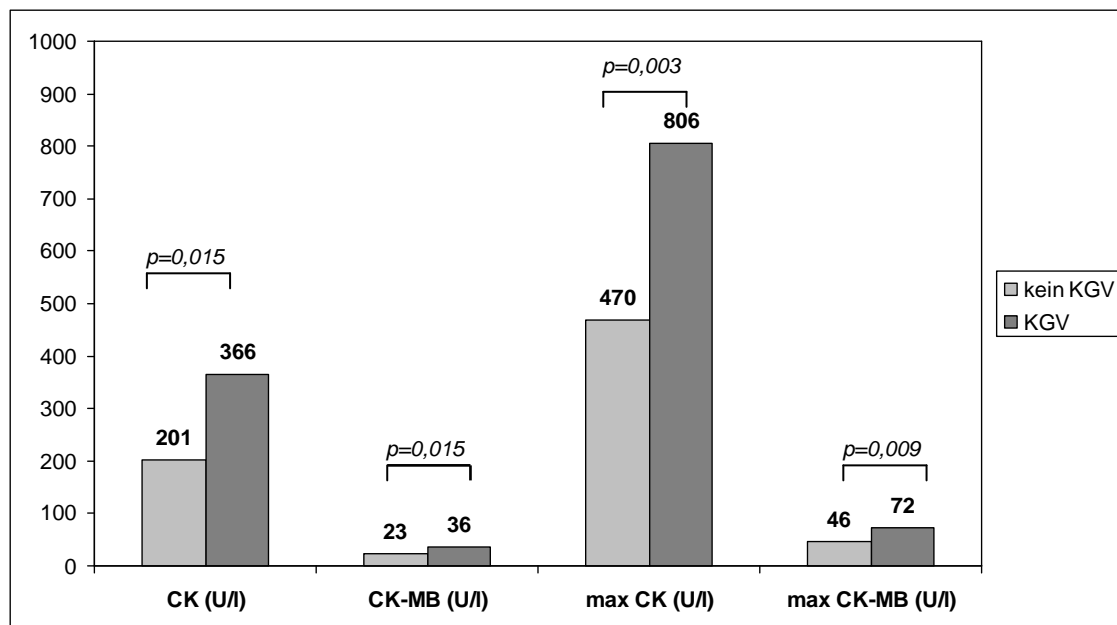


Abb. 10 CK bei Aufnahme und maximaler CK-Anstieg

Legende: CK = Creatinkinase
 Enzymverlauf mit Standardabweichung: CK: 201±279 U/l vs. 366±653 U/l;
 CK-MB: 23±33 U/l vs. 36±48 U/l; max. CK: 470±800 U/l vs. 806±963 U/l;
 max. CK-MB: 46±79 U/l vs. 72±83 U/l

Die **Abbildungen 10** und **11** verdeutlichen, dass Patienten mit KGV schon bei Aufnahme jeweils höhere Werte für Troponin T, CK und CK-MB aufwiesen als Patienten ohne KGV. Diese Unterschiede waren, ausgenommen für das Aufnahme-Troponin, signifikant.

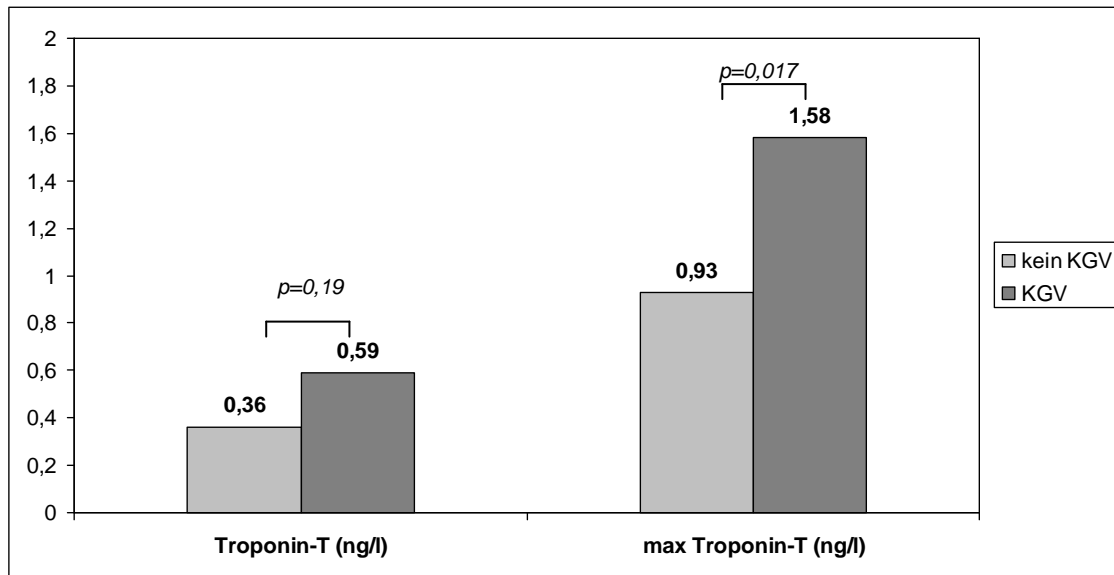


Abb. 11 Troponin T bei Aufnahme und maximaler Troponin T-Anstieg

Legende: Enzymverlauf mit Standardabweichung: Troponin T: $0,36 \pm 0,82$ ng/l vs. $0,59 \pm 1,7$ ng/l; max. Troponin T: $0,93 \pm 1,79$ ng/l vs. $1,58 \pm 2,44$ ng/l

3.4. Elektrokardiographische Ergebnisse

Die EKG-Analyse ergab für Patienten mit einem kompletten Gefäßverschluss eine signifikant höhere Anzahl von Ableitungen mit T-Negativierungen (79% bei KGV vs. 67% ohne KGV, $p=0,04$). Insgesamt war in dieser Gruppe das allgemeine Vorkommen von T-Negativierungen signifikant höher als in der Gruppe ohne kompletten Gefäßverschluss ($2,8 \pm 2,5$ bei KGV vs. $2,1 \pm 2,3$ ohne KGV, $p=0,022$, vgl. **Tabelle 13**).

Das Vorkommen pathologischer Q-Zacken zeigte ähnliche Häufigkeiten bei Patienten mit KGV und Patienten ohne KGV (34% vs. 36%). Dies gilt auch für die Anzahl pathologischer Q-Zacken, die durchschnittlich bei $0,9 \pm 1,5$ und $0,8 \pm 1,5$ lag. Für das Auftreten eines Verhältnisses $Q/R > 25\%$ in zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen ergaben sich Unterschiede (10% bei

Patienten mit KGV vs. 17% bei Patienten ohne KGV), die jedoch nicht signifikant waren ($p=0,157$).

Auch die Unterschiede für das Vorkommen und die Anzahl von Ableitungen mit ST-Streckensenkungen (60% mit KGV vs. 50% ohne KGV bzw. $2,8\pm 4,0$ mit KGV vs. $2,4\pm 3,8$ ohne KGV) waren statistisch nicht signifikant ($p=0,11$ bzw. $0,42$).

Tabelle 13 EKG-Kriterien

Parameter	Kein KGV	KGV	p-Wert
Q-Zacke			
signifikante Q-Zacken	36%	34%	0,90
Q/R-Ratio 25%	17%	10%	0,16
Anzahl Q-Zacken	$0,8\pm 1,4$	$0,9\pm 1,5$	0,58
ST-Strecke			
signifikante ST-Senkungen	50%	60%	0,11
maximale ST-Senkung in mm	$0,8\pm 1,0$	$0,9\pm 1,1$	0,22
kumulative ST-Senkung	$2,4\pm 3,8$	$2,8\pm 4,0$	0,42
Anzahl ST-Senkungen	$1,9\pm 2,4$	$2,3\pm 2,4$	0,18
T-Welle			
signifikante T-Negativierungen	67%	79%	0,04*
maximale T-Negativierung in mm	$1,8\pm 1,9$	$2,2\pm 2,0$	0,14
Anzahl T-Negativierungen	$2,1\pm 2,3$	$2,8\pm 2,5$	0,02**
biphasische T-Wellen	18%	24%	0,28
T-Wellen Pseudonormalisierung	3%	3%	1,00

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss; *p-Wert-Bestimmung mittels exaktem Fisher-Test;
**p-Wert-Bestimmung mittels ungepaartem Student-T-Test

3.5. Langzeitergebnisse

Als Major Adverse Cardiac and Cerebral Events (MACCE) wurden betrachtet: Tod, erneuter Myokardinfarkt am zuvor betroffenen Zielgefäß, In-Stent-Restenose mit erneuter Notwendigkeit einer Intervention am Zielgefäß, aortokoronare Bypassoperation und Apoplex. Der mittlere Beobachtungszeitraum betrug 836 Tage.

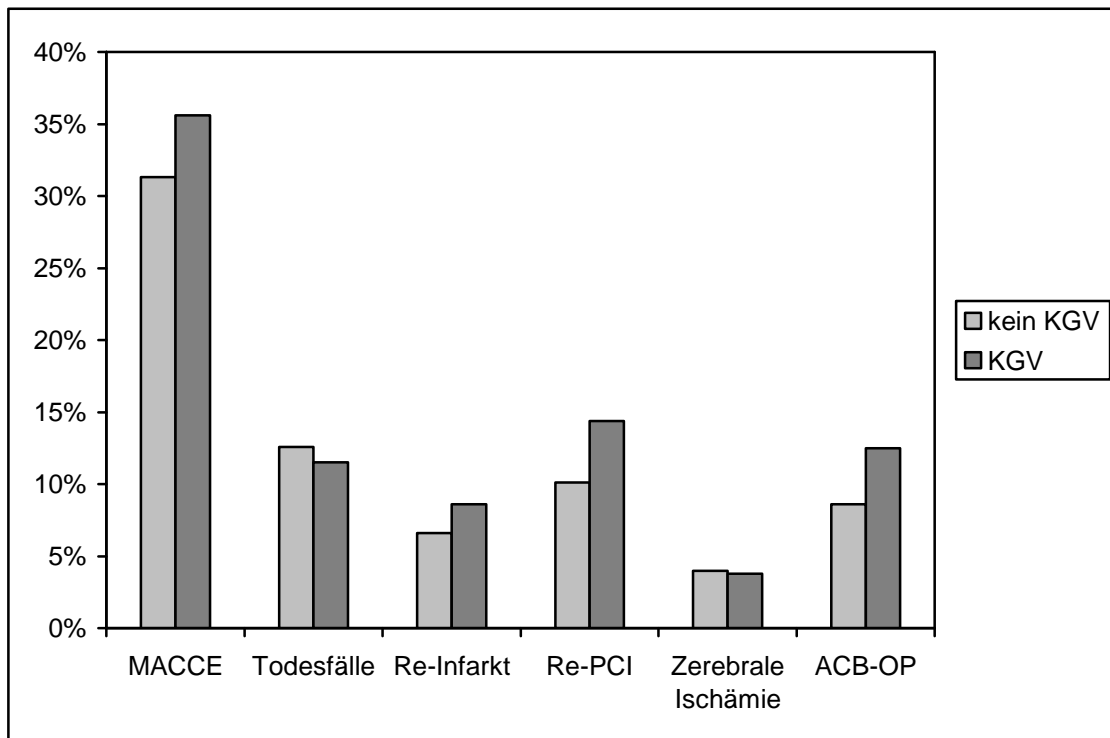


Abb. 12 MACCE-Ereignisse nach koronarem Fluss

Legende: ACB = Aortocoronary Bypass; KGV = kompletter Gefäßverschluss; PCI = Percutaneous Coronary Intervention; MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Patienten mit KGV erlitten öfter MACCE-Ereignisse als Patienten ohne KGV. Dieser Unterschied erwies sich in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant (vgl. **Abb.14** und **15**). Als häufigstes unter den zerebrovaskulären und kardialen Ereignissen im Langzeitverlauf ist die erneute PTCA am Zielgefäß zu nennen (vgl. **Abb.12**). Auch Remyokardinfarkte und Bypass-OPs am Zielgefäß wurden in der Gruppe mit KGV öfter registriert als in der Vergleichsgruppe. Todesfälle und zerebrale Ischämien zeigten in beiden Gruppen ähnlich hohe Ereignisraten.

Eine genauere Betrachtung der Gruppe mit komplettem koronaren Gefäßverschluss erfolgt in **Abbildung 13**. Fälle, in denen ein Bypass-Graft betroffen war, präsentieren sich mit erhöhten MACCE-Raten gegenüber Fällen, in denen ein natives Gefäß betroffen war. Dies gilt insbesondere für Re-Infarkt und Re-PCI. Unter den nativen Gefäßen zeigt die LAD eine höhere MACCE-Rate als die RCA und die LCX, welches besonders durch die hohe Ereignisrate für Re-Infarkt und Re-PCI getriggert ist.

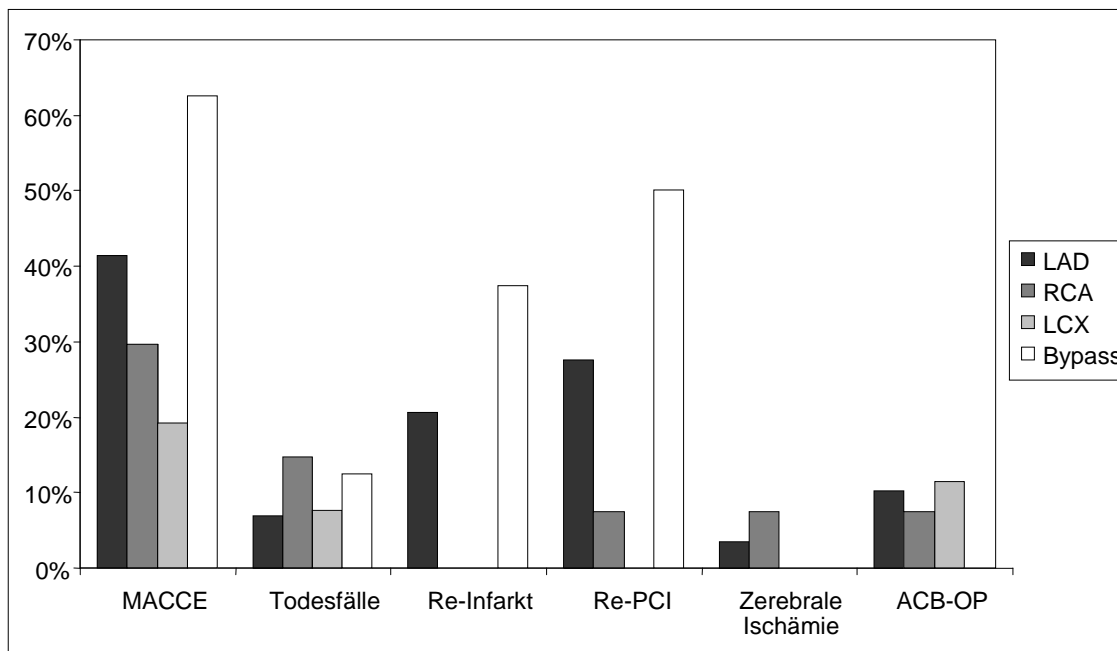


Abb. 13 MACCE-Ereignisse nach Infarktgefäß (Patienten mit KGV)

Legende: ACB = Aortocoronary Bypass; KGV = kompletter Gefäßverschluss; PCI = Percutaneous Coronary Intervention; MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Die Kaplan-Meier-Überlebenskurven zeigen für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Major Adverse Cardiac or Cerebral Event (6 Monate ereignisfreies Überleben für Patienten ohne KGV 92% vs. 79% für Patienten mit KGV, $p=0,002$; vgl. **Abb. 14**).

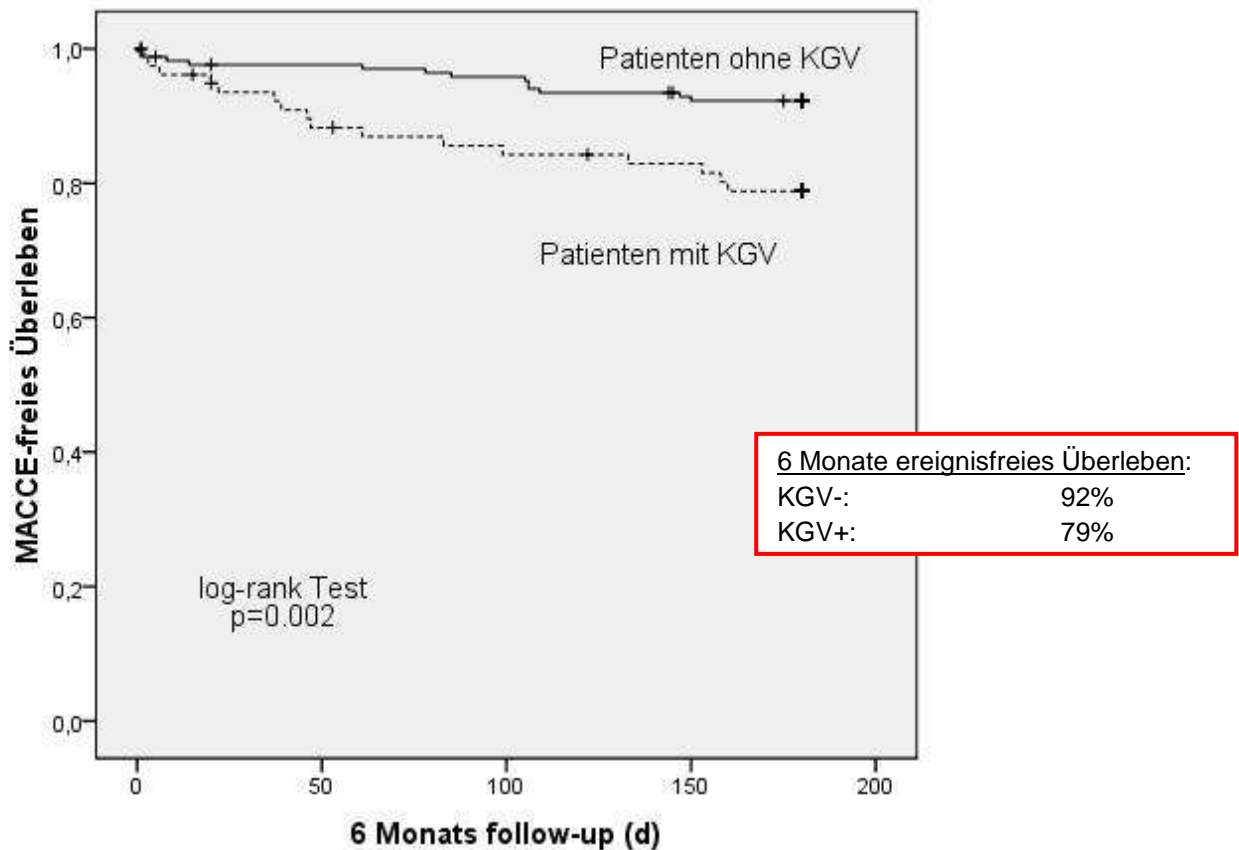


Abb. 14 Überlebenskurve 6 Monate

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss, MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Nach 12 und nach 24 Monaten findet man eine deutliche Annäherung der beiden Kurven im Vergleich zur Analyse nach 6 Monaten: Die ereignisfreie Überlebensrate liegt nach 12 Monaten bei 78% für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss und bei 87% für Patienten ohne kompletten Gefäßverschluss ($p=0,047$; vgl. **Abb. 15**).

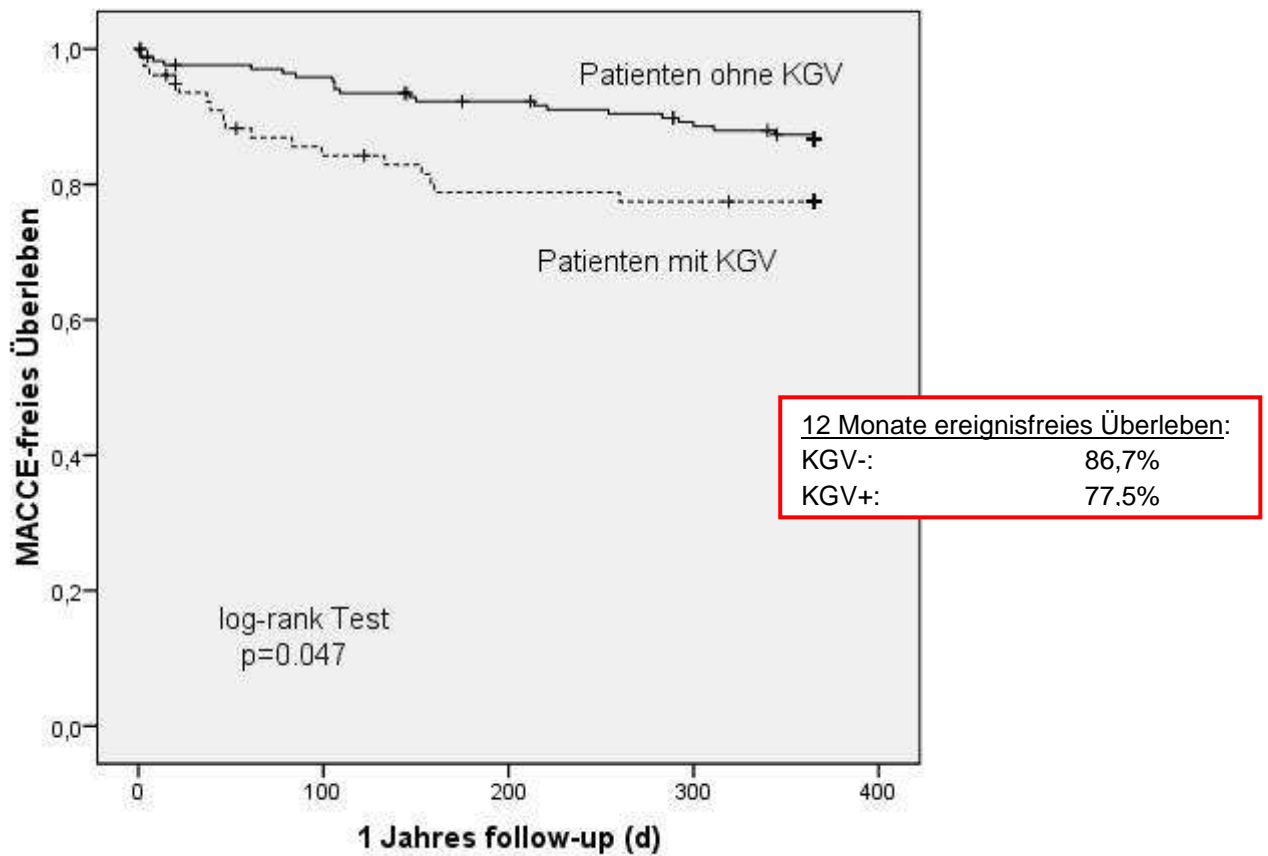


Abb. 15 Überlebenskurve 12 Monate

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss, MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Nach 24 Monaten liegt sie bei 72% für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss und 81% für Patienten ohne kompletten Gefäßverschluss ($p=0,05$; vgl. **Abb. 16**).

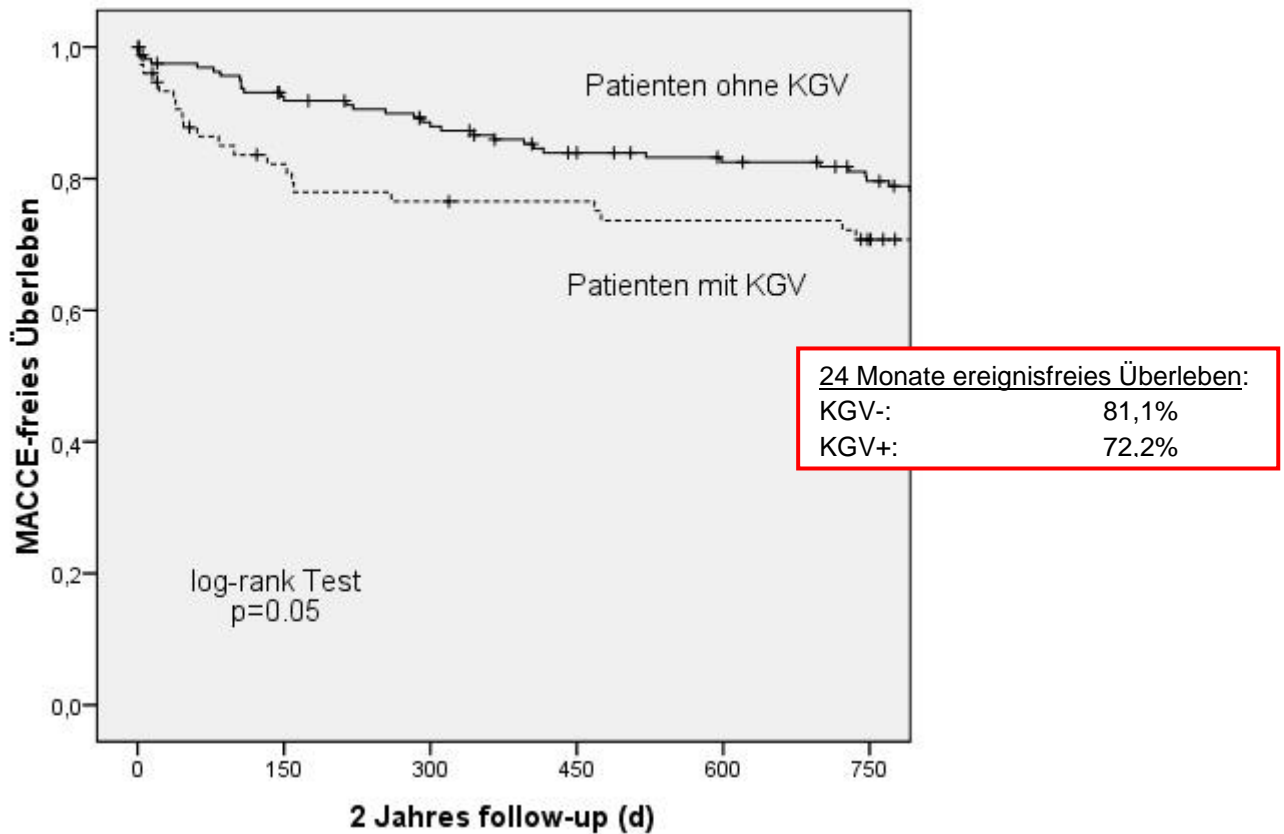


Abb. 16 Überlebenskurve 2 Jahre

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss, MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

Die 1-Jahresmortalitätsrate zeigt keine signifikanten Unterschiede und liegt bei 6% für beide Patientengruppen (vgl. **Abb. 17**).

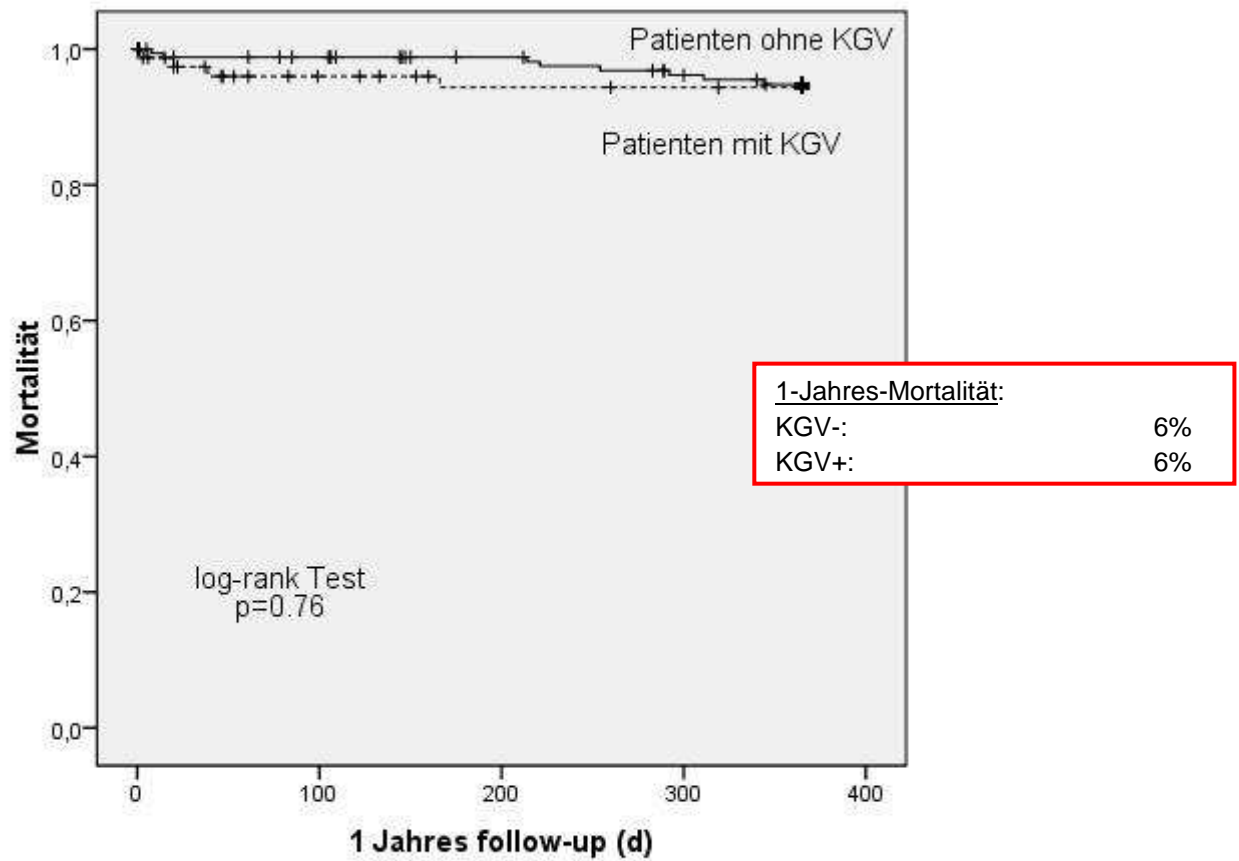


Abb.17 Mortalitätsrate nach 1 Jahr

Legende: KGV = kompletter Gefäßverschluss, MACCE = Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events

4. Diskussion

Gegenstand der Untersuchung war die Evaluation der Prävalenz kompletter Gefäßverschlüsse, der Gefäßverteilung, der prognostischen Bedeutung und der Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt.

Die wichtigsten Ergebnisse zu den oben formulierten Fragestellungen sind:

1. Die Prävalenz kompletter Gefäßverschlüsse bei akutem NSTEMI beträgt 34%.
2. Die drei nativen Koronargefäße LAD, LCX und RCA sind hierbei gleichermaßen betroffen.
3. Patienten mit komplettem Gefäßverschluss zeigen eine größere Anzahl von T-Negativierungen im 12-Kanal-Oberflächen-EKG als Patienten ohne kompletten Gefäßverschluss.
4. Die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse innerhalb von 6 Monaten nach Infarkt ist für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss signifikant höher als für Patienten ohne kompletten Gefäßverschluss (79% vs. 92% ereignisfreies Überleben).

Nur sehr wenige Studien haben sich in der Vergangenheit mit dem Problem des kompletten koronararteriellen Verschlusses bei NSTEMI beschäftigt. Zu nennen sind hier insbesondere Koyama et al. „Prevalence of Coronary Occlusion and Outcome of an Immediate Invasive Strategy in Suspected Acute Myocardial Infarction With and Without ST-Segment Elevation“ (Koyama et al. 2002) sowie Wang et al. “Incidence, Distribution and Prognostic Impact of Occluded Culprit Arteries Among Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes Undergoing Diagnostic Angiography” (Wang et al. 2009).

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Ergebnisse der oben genannten Studien im Vergleich zur vorliegenden Untersuchung gibt **Tabelle 14**.

Tabelle 14 Kompletter Gefäßverschluss bei Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt - Vergleich der Studienergebnisse

Studie		Koyama et al. 2002	Wang et al. 2009	Beyer 2011
Kollektiv NSTEMI		125	1957	302
Definition KGV		TIMI ≤ 2 (TIMI ≤ 1)	TIMI ≤ 1	TIMI ≤ 1
Prävalenz KGV (%)		63 (51)	27	34
Gefäßverteilung KGV (%)	LAD	22	36	26
	LCX	26	25	24
	RCA	26	38	25
„Door-To- Balloon“ (h)	KGV	2,25	73,00	3,90
	Kein KGV		86,00	4,70
Sterblichkeit 6 Monate (%)		8,8	5,5	-
Sterblichkeit 1 Jahr (%)		-	-	6

Legende: NSTEMI = Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt; KGV = kompletter Gefäßverschluss;
LAD = left anterior descending artery; LCX = left circumflex artery; RCA = right coronary artery,

4.1. Prävalenz kompletter Gefäßverschlüsse bei NSTEMI

Die in dieser Studie ermittelte Prävalenz für komplette koronararterielle Verschlüsse bei NSTEMI liegt bei 34%.

Eine Untersuchung der Prävalenz von kompletten Gefäßverschlüssen bei NSTEMI wurde erstmals 2002 von Koyama et al. veröffentlicht (Koyama et al. 2002). Es handelt sich hier um eine prospektive Kohortenstudie mit dem Ziel der Ermittlung der Prävalenz akuter Gefäßverschlüsse bei NSTEMI im Vergleich zu STEMI. Zudem wurde die 6-Monats-Mortalitätsrate beider Gruppen bei jeweils sofortinvasiver Therapiestrategie untersucht.

Als Gefäßverschlüsse wurden hier auch flusslimitierende Koronarläsionen mit einem TIMI Fluss Grad ≤ 2 angesehen. Im Ergebnis zeigte sich eine Prävalenz von 63%. Legt man einen TIMI Fluss Grad 0-1 zugrunde wie in der vorliegenden Studie, weisen bei Koyama et al 64 von insgesamt 125 NSTEMI-Patienten (51,2%) einen kompletten Gefäßverschluss auf. Allerdings wurden in dieser Untersuchung rein

klinische Diagnosen zugrunde gelegt, das heißt es lagen in den meisten Fällen (78%) vor der Koronarangiographie keine laborchemischen Evidenzen für eine Myokardnekrose vor. Nachträglich erfüllten 78% der Patienten durch einen signifikanten Anstieg der biochemischen Marker die Kriterien für einen NSTEMI. Bei 90% der Patienten bestanden signifikante Koronarstenosen, 63% hatten flusslimitierende Läsionen (TIMI \leq 2). Ein Bezug zwischen biochemischer Diagnose und angiographischer Diagnose wurde jedoch nicht hergestellt. Somit sind die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt mit den hier vorliegenden vergleichbar.

Bei Koyama et al. wurde, anders als in der vorliegenden Studie, ein Vergleich zwischen Patienten mit NSTEMI und Patienten mit STEMI vorgenommen. Dieser ergab eine ähnliche Prävalenz akuter Gefäßverschlüsse *oder* Flusslimitationen (TIMI \leq 2) bei NSTEMI und STEMI (63% vs. 75%, $p=0,12$). Auch bezogen auf einen TIMI Fluss Grad 0-1 zeigten sich vergleichbare Prävalenzen (51% vs. 61%, $p=0,12$).

Koyama et al. stützten damit die These, dass komplette Gefäßverschlüsse bei NSTEMI häufig vorkommen, die Auswertungen ergaben fast ebenso hohe Prävalenzen wie bei STEMI.

Die Unterscheidung NSTEMI/STEMI erfolgt rein elektrokardiographisch und macht nur bedingt eine Aussage über die Flussverhältnisse im Infarktgefäß. Bei STEMI findet man laut aktueller Studienlage „fast immer“ einen frischen thrombotischen Gefäßverschluss (DeWood et al. 1980; Davies 2000; Hamm 2004a). NSTEMI sind laut Lehrmeinung hingegen auf partielle und zeitweilige Verschlüsse zurückzuführen. Hierzu fehlten jedoch bisher aussagekräftige wissenschaftliche Belege. Die Studienergebnisse von Koyama et al. widersprachen erstmals der bisherigen Annahme, NSTEMI gingen pathophysiologisch grundsätzlich von partiellen oder intermittierenden Verschlüssen durch nicht okklusive Thromben aus (vgl. **1.2.2.**).

Eine weitere, erst kürzlich von Wang et al. veröffentlichte, größere, multizentrische Studie (Wang et al. 2009) basiert auf den Daten von 1957 Patienten, die im Rahmen der PARAGON B Studie aufgenommen wurden. Die PARAGON B Studie schloss ursprünglich 3329 NSTEMI-Patienten ein, die innerhalb von 12 Stunden nach Schmerzbeginn im jeweiligen Krankenhaus vorstellig wurden. Untersucht wurde die Wirkung des GP IIb/IIIa-Inhibitors Lamifiban vs. Placebo. In einer Substudie wurde die Wirkung von Lamifiban nur bei Studienpatienten mit positivem Troponinstatus

(n=1160) untersucht. Für diesen Teil des Kollektivs sind Troponin-T-Werte sowie eine genaue EKG-Analyse dokumentiert, während beim restlichen Kollektiv die Diagnose NSTEMI aufgrund ischämischer EKG-Zeichen (außer ST-Hebungen) oder erhöhter Nekrosemarker (CK-MB oder Troponin) gestellt und koronarangiographisch bestätigt wurde.

Wang et al. schlossen Patienten ohne signifikante Stenosen (<50%) und Patienten mit Bypass-Grafts aus ihrer Studie aus, da bei diesen eine sichere Ermittlung der „culprit lesion“ nicht möglich war. Dies führte zu der letztendlichen Studienpopulation von 1957 Patienten.

Als kompletter koronarer Gefäßverschluss wurde von Wang et al. wie auch in der hier vorliegenden Studie ein TIMI Fluss Grad 0-1 festgelegt. So definiert zeigte sich koronarangiographisch bei 528/1957 Patienten (27%) das Infarktgefäß als verschlossen.

Die von Wang et al. veröffentlichten Ergebnisse zur Prävalenz des kompletten Gefäßverschlusses bei NSTEMI sind also durchaus vergleichbar mit der vorliegenden Studie und liegen bei ca. einem Drittel der untersuchten Patienten - im Gegensatz zu den Ergebnissen von Koyama et al., die bei der Hälfte der untersuchten Patienten einen kompletten Gefäßverschluss feststellten (27% vs. 34 % vs. 51%).

Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Koyama et al. Patienten mit NSTEMI anhand von Risikomeerkmalen (therapieresistente Angina, ST-Strecken-Senkung im EKG, hämodynamische Instabilität) identifizierten, während sowohl die hier dargestellte Untersuchung als auch Wang et al. in erster Linie den Troponinstatus zur Diagnosestellung heranzogen und so auch NSTEMI-Patienten ohne Risikomeerkmale in die Studienpopulation einschlossen. Die genannten Risikomeerkmale scheinen also prädiktiv für komplette Gefäßverschlüsse bei NSTEMI zu sein.

4.2. Gefäßverteilung der koronaren Verschlüsse

Es ist bekannt, dass beim STEMI die LAD das am häufigsten betroffene Koronargefäß ist. Beim NSTEMI spielen RCA und LCX eine größere Rolle (Blanke et

al. 1984). Es wurde jedoch bisher nicht zwischen NSTEMI-Patienten mit KGV und NSTEMI-Patienten ohne KGV differenziert.

Ein 12-Kanal-EKG deckt nicht alle Oberflächen des Herzmuskels gleichmäßig und lückenlos ab. Akute Unterbrechungen in der Gefäßversorgung der Hinter- und Seitenwand des linken Ventrikels sind elektrokardiographisch oftmals schwer oder gar nicht zu detektieren. Eine besonders geringe Sensitivität zeigt das EKG bei LCX-Infarkten der posterioren Hinterwand, da es keine standardmäßigen lateralen Ableitungen (V7-V9) gibt. Nur bei 50% der Patienten mit akutem LCX-Verschluss kann eine klassische ST-Elevation in den Ableitungen I, aVL, V5 und V6 beobachtet werden.

Wang et al gingen davon aus, dass Ischämien des inferolateralen Myokards, die ursächlich auf Verschlüsse der RCA oder LCX zurückzuführen seien, sich nicht selten als NSTEMI präsentierten. Diese könnten wegen der fehlenden standardmäßigen lateralen EKG-Ableitungen (V7-V9) jedoch reziproke STEMI-Äquivalente darstellen. Dies würde die These „STEMI = Gefäßverschluss – NSTEMI = kein Gefäßverschluss“ stützen. Da sowohl bei Wang et al. als auch in der vorliegenden Studie retrospektive Daten erhoben wurden, die sich auf die jeweiligen Standard-12-Kanal-EKGs beziehen, kann keine Aussage zu den betreffenden Ableitungen gemacht werden. Es wurde jedoch untersucht, ob die inferolateralen Koronargefäße (RCA und LCX) signifikant häufiger verschlossen waren.

Die von Wang et al. untersuchte Gruppe mit KGV und das hier vorliegende Kollektiv mit KGV wiesen eine sehr ähnliche Gefäßverteilung auf: Die drei nativen Gefäße, LAD, LCX und RCA waren zu jeweils ca. einem Drittel gleichmäßig betroffen (37% - 25% - 38% vs. 26% - 39% - 24%), tendenzielle Unterschiede stellten sich als nicht signifikant heraus. So war bei Wang et al. die RCA, in der hier durchgeführten Studie die LCX am häufigsten verschlossen.

Betrachtet man die Gefäßverteilung in Bezug auf die Untergruppen NSTEMI-ohne-KGV und NSTEMI-mit-KGV, fanden Wang et al. wie erwartet bei letzterer eine signifikant größere Häufigkeit für LCX und RCA. Diese betrachteten sie als summierte inferolaterale „culprit lesion“ (63% mit KGV vs. 45% ohne KGV, $p < 0,0001$).

Umgekehrt nimmt die Häufigkeit für die LAD als „culprit lesion“ ab (37% mit KGV vs. 55% ohne KGV).

Diese Unterschiede bestätigte die vorliegende Studie nur in Bezug auf die LAD (26% bei KGV vs. 39% ohne KGV, $p=0,03$). LCX und RCA wichen in den Summen ihres Vorkommens als „culprit lesion“ bei beiden Gruppen nicht deutlich voneinander ab. Somit ließ sich die These, vor allem die LCX müsse bei Patienten mit KGV häufiger betroffen sein, da es sich um nicht identifizierte STEMI handeln könnte, hier nicht bestätigen.

Koyama et al. führten einen Vergleich zwischen Patienten mit NSTEMI und Patienten mit STEMI durch und ermittelten lediglich die Gesamtgefäßverteilung für beide Gruppen, wobei keine zusätzliche Unterscheidung von Patienten mit KGV und Patienten ohne KGV vorgenommen wurde. Auch hier zeigt sich eine gleichmäßige Verteilung auf die drei nativen Gefäße, wobei zusätzlich Hauptstammläsionen der LCA berücksichtigt wurden (LAD 22%, LCX 26%, RCA 26%, LCA/HS 2%). Dagegen ist bei den STEMI-Patienten wie zu erwarten die LAD am häufigsten betroffen (44%), während die LCX in den Hintergrund tritt (11%).

Bei Wang et al. zeigt sich eine abweichende Gefäßverteilung für das NSTEMI-Gesamtkollektiv (LAD 48%, LCX 24%, RCA 28%), welche sich daraus ergibt, dass in der Gruppe ohne KGV zu über 50% die LAD betroffen war.

Ähnliches gilt für die aktuelle Studie (LAD 41%, LCX 29%, RCA 27%, LCA/HS 3%), wobei auch hier die LAD in der Gruppe ohne KGV deutlich stärker betroffen ist als in der Gruppe mit KGV (43% vs. 36%).

Die Unterschiede in den Gefäßverteilungen sind hinweisend für die Grenzen der EKG-Diagnostik. Die standardmäßige Einführung der Ableitungen V7-V9 könnte helfen ischämische LCX-Prozesse besser abzubilden und zu verstehen. Die Lehrmeinung, Gefäßverschlüsse bei NSTEMI müssten als reziproke STEMI-Äquivalente vor allem die LCX betreffen, ließ sich hingegen nicht verifizieren. Das EKG ist ein entscheidender Baustein in der Diagnostik akuter Myokardinfarkte. Es ist aber bei akutem NSTEMI durch eine fehlende Sensitivität in der Erkennung kompletter Gefäßverschlüsse aller drei Koronararterien limitiert. Weitere Studien zum akuten Koronarsyndrom sollten die lateralen Ableitungen V7-V9 sowie die rechtspräkordialen Ableitungen VR3-VR6 einschließen, um alle Koronargefäße gleichermaßen zu erfassen und beurteilen zu können.

4.3. Prädiktoren eines kompletten Gefäßverschlusses

Die initiale therapeutische Entscheidung bei akutem Koronarsyndrom beruht auf der Auswertung des 12-Kanal-EKGs, da dieses die schnellste und verfügbare diagnostische Werkzeug ist. So können STEMI-Patienten rasch identifiziert und einer sofortigen Katheterintervention zugeführt werden.

In der Diagnostik des NSTEMI kommt der Elektrokardiographie keine so entscheidende Bedeutung zu wie beim STEMI (vgl. 1.3.1.). Für die Risikostratifizierung spielt sie hingegen eine herausragende Rolle. So haben die Anzahl und das Ausmaß vorkommender ST-Streckensenkungen eine prognostische Aussagekraft, da sie mit der Schwere der Ischämie korrelieren. Es erschien deshalb sinnvoll, elektrokardiographische Parameter als eventuelle Prädiktoren einer schweren Ischämie, hier im Sinne eines kompletten Gefäßverschlusses bei NSTEMI, zu identifizieren.

In der vorliegenden Studie konnte als elektrokardiographischer Parameter, der möglicherweise prädiktiv für eine flusslimitierende Koronarläsion oder eine Myokardnekrose nach biochemischen Analysen wäre, allein das Vorkommen und die Anzahl an signifikanten T-Negativierungen identifiziert werden. Bei Wang et al. zeigte sich hingegen eine signifikant höhere Anzahl pathologischer Q-Zacken, sowie eine geringere Anzahl an ST-Strecken-Senkungen. Diese Ergebnisse können als Grundlage für weitere, prospektive klinische Studien dienen. Für zukünftige EKG-Analysen ist der Einschluss der bisher nicht untersuchten EKG-Ableitungen V7-V9 und V3R-V6R entscheidend (vgl. 4.2.).

In beiden Studien wurde für die Patientengruppe mit KGV wie erwartet eine signifikant deutlichere Erhöhung der biochemischen Nekroseparameter als Zeichen einer ausgedehnteren Infarktgröße dokumentiert. Diese erscheinen allerdings als ein unzureichender Prädiktor für komplette Gefäßverschlüsse, da entsprechende Grenzwerte fehlen.

Insgesamt kann eine gründliche Evaluation von klinischen Symptomen, Laborveränderungen und EKG-Veränderungen komplette Gefäßverschlüsse bisher nicht eindeutig identifizieren. Dennoch konnten Koyama et al. zeigen, dass NSTEMI-Patienten mit Risikomeerkmalen wie therapierefraktärer Angina (fehlendes Absprechen auf Morphingabe nach 20 Minuten), hämodynamischer Instabilität und

ST-Strecken-Senkungen im EKG zu 50% einen kompletten Gefäßverschluss aufwiesen. Das in die Studie eingeschlossene Patientenkollektiv war also ein Risikokollektiv und erhielt entsprechend eine sofortige interventionelle Therapie mit einer durchschnittlichen door-to-balloon-Zeit von 2,5 Stunden (vgl. **Tabelle 11**). In der hier dargestellten Untersuchung wurden signifikant kürzere door-to-balloon-Zeiten für Patienten mit komplettem Gefäßverschluss dokumentiert (3,9 Stunden vs. 4,7 Stunden, $p=0,008$). Dies bedeutet, dass die Patienten mit komplettem Gefäßverschluss anhand von Risikofaktoren als klinisch kritischer eingeschätzt worden sein müssen als die Patienten ohne kompletten Gefäßverschluss. Die aktuellen Leitlinien zum NSTEMI-ACS empfehlen die Heranziehung von Risiko-Scores als Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Vorgehen (dringlich invasiv – Koronarangiographie innerhalb von 120 Minuten nach Aufnahme, frühinvasiv – Koronarangiographie innerhalb von 72 Stunden nach Aufnahme, konservativ – medikamentöse Stabilisierung und elektive Koronarangiographie). Der GRACE Risk Score beschreibt die Krankenhaussterblichkeit und die 6-Monats-Sterblichkeit von Risiko-Patienten mit akutem Nicht-ST-Elevations-Koronarsyndrom. Die herangezogenen Parameter umfassen Alter, Herzfrequenz, systolischen Blutdruck, Kreatinin im Serum, Troponin im Serum, Herz-Kreislauf-Stillstand, ST-Strecken-Veränderungen und Killip-Klasse (I-IV, klinische Einteilung der Herzinsuffizienz)(Eagle et al. 2004; Fox et al. 2006). Der TIMI Risk Score beschreibt die Mortalität und RE-Infarkt-Wahrscheinlichkeit für die entsprechende Risikogruppe. Diese umfasst Patienten ≥ 65 Jahre, Patienten mit ≥ 3 Risikofaktoren für koronare Herzkrankheit, Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit und Stenosen $\geq 50\%$, Einnahme von Aspirin in den letzten 7 Tagen, ≥ 2 Episoden von Angina pectoris in den letzten 24 Stunden, ST-Strecken-Senkungen $\geq 0,5$ mm und Troponinerhöhung im Serum. Hochrisikopatienten werden einer dringlich- bzw. frühinvasiven Therapie zugeführt (Antman et al. 2000).

Eine weitere Analyse klinischer Risikomerkmale wie therapierefraktäre Angina mit dem Ziel der Verbesserung existierender Risk Scores ist ein weiteres Ziel für zukünftige Studien.

4.4. Prognostische Bedeutung des kompletten Gefäßverschlusses

Aktuelle Leitlinien klassifizieren innerhalb des akuten Koronarsyndroms den NSTEMI als ein akutes Krankheitsbild mit geringerer Frühsterblichkeit als den STEMI. Tatsächlich ist für den STEMI eine höhere Krankenhausmortalität (5,3% vs. 2,5%) und 30-Tages-Mortalität (6,4% vs. 3,4%) bekannt (Volmink, Newton et al. 1998; Savonitto, Ardissino et al. 1999; Mandelzweig, Battler et al. 2006). Nach 6 Monaten beobachtet man allerdings eine Angleichung der Sterblichkeitsraten (12% vs. 13%) und nach einem Jahr ist wider Erwarten der NSTEMI mit der deutlich höheren Sterblichkeitsrate vergesellschaftet (31% vs. 21%) (Terkelsen et al. 2005). Bisher wurde dieses Phänomen mit dem höheren Alter und häufigeren Komorbiditäten (vor allem Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz) der NSTEMI-Patienten erklärt (Goldberg et al. 2002).

Allerdings muss auch der Einfluss der unterschiedlichen Therapiestrategien einbezogen werden. Mehrere Metaanalysen zum Vergleich invasiver vs. konservativer Therapiestrategien haben prognostische Vorteile durch ein invasives Vorgehen aufzeigen können (Bavry et al. 2006) (vgl. 1.4.). Dabei wurden die invasiven Maßnahmen in einem unterschiedlich definierten Zeitraum bis zu 7 Tagen durchgeführt. Der Vorteil des früh invasiven Vorgehens (door-to-balloon \leq 24 Stunden) gegenüber einem verzögerten invasiven Vorgehen (door-to-balloon \geq 36 Stunden) für die Langzeitprognose von NSTEMI-Patienten ist bisher nur für Patienten mit hohen Risikomerkmale erwiesen (Mehta, Granger et al. 2009). Die ISAR-COOL-Studie (Neumann et al. 2003) untersuchte erstmals eine sofortinvasive Therapie (door-to-balloon im Durchschnitt 2,4 Stunden) bei 410 NSTEMI-Patienten mit Hochrisikomerkmale. Es konnte eine Senkung der Inzidenz von Tod und Myokardinfarkt nach 30 Tagen gegenüber der Vergleichsgruppe mit verzögerter invasiver Therapie (door-to-balloon im Durchschnitt 86 Stunden) gezeigt werden (5,9% vs. 11,6%). Entsprechend wird in den aktuellen ESC-Leitlinien für NSTEMI die dringlich invasive Therapie (door-to-balloon $<$ 120 Minuten) nur für Hochrisikopatienten (persistierende Angina, EKG-Veränderungen, Arrhythmien, hämodynamische Instabilität) empfohlen (vgl. **Tabelle 3 und 4**) (Bassand et al. 2007). Die Risikomerkmale beinhalten keine Aussagen über Koronarbefunde (z.B. totaler vs. subtotaler Verschluss als Infarktursache), da diese sich erst nach der Entscheidung für ein invasives Vorgehen offenbaren.

Die nun ermittelte Prävalenz akuter Gefäßverschlüsse bei NSTEMI von 34% und die damit verbundene höhere Inzidenzrate kardiovaskulärer Ereignisse nach 6 Monaten (11% vs. 8%, $p=0,02$), sowie die von Wang et al. gezeigte signifikant höhere Sterblichkeitsrate nach 6 Monaten (5,5% vs. 3,5%, $p=0,03$) erfordern ein therapeutisches Umdenken.

Ein kompletter Gefäßverschluss ist, als Ursache eines größeren Infarktareals mit signifikant höherem Anstieg der myokardialen Nekrosemarker in dieser Gruppe, von größter prognostischer Relevanz. Pathophysiologisch finden die gleichen Vorgänge statt wie bei einem STEMI ohne dass die Dringlichkeit zur sofortigen Revaskularisierung erkannt wird, so dass es zu irreversiblen Myokardnekrosen kommt. In die prognostischen Überlegungen mit einbezogen werden muss die Tatsache, dass für die vorliegende Studie ein Intervall „Symptombeginn bis Koronarangiographie kleiner oder gleich 24 Stunden“ als Einschlusskriterium festgelegt wurde. Koyama et al. gaben im Rahmen des sofortinvasiven Vorgehens sogar symptom-to-balloon Zeiten von höchstens 8,3 Stunden an. Somit wurde das im Rahmen eines frühinvasiven Vorgehens für NSTEMI-Patienten ohne lebensbedrohliche Risikomerkmale empfohlene Zeitfenster von 72 Stunden bereits deutlich unterschritten. Trotzdem findet die Koronarangiographie im Vergleich zu STEMI-Patienten mit einer massiven Verzögerung statt, was zu der signifikant schlechteren Prognose für die KGV-Gruppe maßgeblich beiträgt.

Die dargestellten Ergebnisse legen nahe, dass eine frühinvasive Strategie für NSTEMI-Patienten mit KGV nicht ausreicht. Eine Erklärung ist die bereits erwähnte pathophysiologische Nähe eines NSTEMI mit KGV zum STEMI. Ein Drittel der NSTEMI-Patienten sind demzufolge unterversorgt. Die Therapie von NSTEMI-Patienten sollte nicht nach elektrokardiographischer Diagnose erfolgen sondern in dem Wissen, dass ein Drittel aller NST-ACS mit Troponinerhöhung durch einem kompletten Gefäßverschluss ausgelöst sind.

Ein Verschluss des Infarktgefäßes lässt sich erst in der Koronarangiographie sicher bestätigen, bisher konnten keine sicheren klinischen, elektrokardiographischen oder laborchemischen Prädiktoren ermittelt werden. Die Zuhilfenahme von Risk Scores ist ein guter Ansatz, wurde jedoch noch nicht mit dem Problem des kompletten Gefäßverschlusses in Zusammenhang gebracht. Hier wären weitere randomisierte Studien wünschenswert.

Die Zusammenschau der Daten spricht für eine schnellstmögliche Verbringung aller NSTEMI-Patienten zu einem Herzkathetermessplatz mit dem Ziel eines dringlich invasiven therapeutischen Vorgehens, wie es bereits für definierte Hochrisikopatienten praktiziert wird.

4.5. Limitationen

Neben dem vergleichsweise kleinen Patientenkollektiv und der untersucherabhängigen Identifikation der „culprit lesion“ während der Koronarangiographie stellt das Fehlen der inferolateralen und rechtpräkordialen Ableitungen V7 bis V9 und V3R bis V6R eine wesentliche Limitation der Studie dar. Randomisierte, prospektive klinische Studien unter Einbeziehung dieser Ableitungen sind notwendig, um das EKG als diagnostisches Instrument bei NSTEMI weiter zu entschlüsseln.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurde ein Kollektiv von 302 Patienten mit Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt untersucht. Ziele waren die Ermittlung der Prävalenz von kompletten Gefäßverschlüssen unter Berücksichtigung der Gefäßverteilung, sowie die Evaluation möglicher prädiktiver Faktoren und der prognostischen Bedeutung.

Das bedeutendste Ergebnis der Studie ist der Nachweis einer Prävalenz kompletter Gefäßverschlüsse von rund einem Drittel in dem betrachteten Kollektiv.

Die drei nativen Koronargefäße waren von kompletten Gefäßverschlüssen gleichermaßen betroffen.

Als elektrokardiographischer Prädiktor für die frühzeitige Identifizierung von Patienten mit komplettem Gefäßverschluss zeigte sich eine signifikant erhöhte Anzahl von T-Negativierungen in dieser Gruppe. Randomisierte, prospektive klinische Studien sind notwendig, um weitere elektrokardiographische Prädiktoren für komplette Gefäßverschlüsse bei Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt zu identifizieren. Hierfür ist die Einführung einer standardmäßigen Anwendung der lateralen Ableitungen V7-V9 und der rechtspräkordialen Ableitungen V3R-V6R obligat.

Das bisherige pathophysiologische Verständnis des Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarktes, ursächlich seien grundsätzlich temporäre oder partielle Gefäßverschlüsse, konnte widerlegt werden. Eine irreversible Myokardnekrose bei komplettem Gefäßverschluss und Verzögerung der interventionellen Reperusionsmaßnahmen ist die Folge. Entsprechend hatte die Patientengruppe mit komplettem Gefäßverschluss eine signifikant schlechtere Prognose im Sinne einer höheren kardiovaskulären Ereignisrate nach 6 Monaten.

In der aktuellen Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie für Patienten mit Nicht-ST-Elevations-Akuten-Koronarsyndrom wird für Nischthochrisikopatienten derzeit noch ein Zeitraum von bis zu 72 Stunden bis zur Koronarangiographie akzeptiert. Neue therapeutische Empfehlungen sollten den sofortigen Transport in ein Krankenhaus mit Herzkathetermessplatz und die dringliche invasive Revaskularisierung innerhalb von 120 Minuten für alle Patienten mit Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt fordern.

6. Literaturverzeichnis

- Ades,P.A. (2001). Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 345, 892-902.
- Alpert,J.S., Thygesen,K., Antman,E. und Bassand,J.P. (2000). Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 36, 959-969.
- Antman,E.M., Cohen,M., Bernink,P.J., McCabe,C.H., Horacek,T., Papuchis,G., Mautner,B., Corbalan,R., Radley,D. und Braunwald,E. (2000). The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *Jama* 284, 835-842.
- Antman,E.M., Tanasijevic,M.J., Thompson,B., Schactman,M., McCabe,C.H., Cannon,C.P., Fischer,G.A., Fung,A.Y., Thompson,C., Wybenga,D. und Braunwald,E. (1996). Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335, 1342-1349.
- Barrett,E.J. (2002). Results of the Heart Protection Study. *Curr Diab Rep* 2, 13-14.
- Bassand,J.P., Hamm,C.W., Ardissino,D., Boersma,E., Budaj,A., Fernandez-Aviles,F., Fox,K.A., Hasdai,D., Ohman,E.M., Wallentin,L. und Wijns,W. (2007). Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 28, 1598-1660.
- Bavry,A.A., Kumbhani,D.J., Rassi,A.N., Bhatt,D.L. und Askari,A.T. (2006). Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 48, 1319-1325.
- Bertrand,M.E., Simoons,M.L., Fox,K.A., Wallentin,L.C., Hamm,C.W., McFadden,E., De Feyter,P.J., Specchia,G. und Ruzyllo,W. (2002). Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 23, 1809-1840.
- Blanke,H., Cohen,M., Schlueter,G.U., Karsch,K.R. und Rentrop,K.P. (1984). Electrocardiographic and coronary arteriographic correlations during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 54, 249-255.
- Bonzel,T., Erbel,R., Hamm,C.W., Levenson,B., Neumann,F.J., Rupprecht,H.J. und Zahn,R. (2008). Percutaneous coronary interventions (PCI). *Clin Res Cardiol* 97, 513-547.
- Bory,M., Pierron,F., Panagides,D., Bonnet,J.L., Yvorra,S. und Desfossez,L. (1996). Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 17, 1015-1021.
- Braunwald,E. (1989). Unstable angina. A classification. *Circulation* 80, 410-414.

- Braunwald,E., Antman,E.M., Beasley,J.W., Califf,R.M., Cheitlin,M.D., Hochman,J.S., Jones,R.H., Kereiakes,D., Kupersmith,J., Levin,T.N., Pepine,C.J., Schaeffer,J.W., Smith,E.E., III, Steward,D.E., Theroux,P., Gibbons,R.J., Alpert,J.S., Eagle,K.A., Faxon,D.P., Fuster,V., Gardner,T.J., Gregoratos,G., Russell,R.O. und Smith,S.C., Jr. (2000). ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 102, 1193-1209.
- Braunwald,E., Antman,E.M., Beasley,J.W., Califf,R.M., Cheitlin,M.D., Hochman,J.S., Jones,R.H., Kereiakes,D., Kupersmith,J., Levin,T.N., Pepine,C.J., Schaeffer,J.W., Smith,E.E., III, Steward,D.E., Theroux,P., Gibbons,R.J., Alpert,J.S., Faxon,D.P., Fuster,V., Gregoratos,G., Hiratzka,L.F., Jacobs,A.K. und Smith,S.C., Jr. (2002). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 40, 1366-1374.
- Braunwald,E.L.P.B.R.M.D.Z.D. (2008). *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. 8, 1167-1194.
- Cannon,C.P., McCabe,C.H., Stone,P.H., Rogers,W.J., Schactman,M., Thompson,B.W., Pearce,D.J., Diver,D.J., Kells,C., Feldman,T., Williams,M., Gibson,R.S., Kronenberg,M.W., Ganz,L.I., Anderson,H.V. und Braunwald,E. (1997). The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 30, 133-140.
- Cannon,C.P., Weintraub,W.S., Demopoulos,L.A., Vicari,R., Frey,M.J., Lakkis,N., Neumann,F.J., Robertson,D.H., DeLucca,P.T., DiBattiste,P.M., Gibson,C.M. und Braunwald,E. (2001). Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344, 1879-1887.
- Canto,J.G., Every,N.R., Magid,D.J., Rogers,W.J., Malmgren,J.A., Frederick,P.D., French,W.J., Tiefenbrunn,A.J., Misra,V.K., Kiefe,C.I. und Barron,H.V. (2000). The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. *National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators*. *N Engl J Med* 342, 1573-1580.
- Davies,M.J. (2000). The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 83, 361-366.
- Davies,M.J., Thomas,A.C., Knapman,P.A. und Hangartner,J.R. (1986). Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 73, 418-427.
- Davis,T.M., Fortun,P., Mulder,J., Davis,W.A. und Bruce,D.G. (2004). Silent myocardial infarction and its prognosis in a community-based cohort of Type 2 diabetic patients: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 47, 395-399.

- De Lorgeril, M., Salen, P., Martin, J.L., Monjaud, I., Delaye, J. und Mamelle, N. (1999). Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 99, 779-785.
- de Winter, R.J., Windhausen, F., Cornel, J.H., Dunselman, P.H., Janus, C.L., Bendermacher, P.E., Michels, H.R., Sanders, G.T., Tijssen, J.G. und Verheugt, F.W. (2005). Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 353, 1095-1104.
- Decalf, V., Sabbah, L., Lafont, A., Danchin, N. und Durand, E. (2007). Gp IIb/IIIa receptor antagonists in acute coronary syndromes with no ST elevation. *Arch Mal Coeur Vaiss* 100, 1006-1012.
- DeWood, M.A., Spores, J., Notske, R., Mouser, L.T., Burroughs, R., Golden, M.S. und Lang, H.T. (1980). Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 303, 897-902.
- Diderholm, E., Andren, B., Frostfeldt, G., Genberg, M., Jernberg, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B., Venge, P. und Wallentin, L. (2002a). The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 143, 760-767.
- Diderholm, E., Andren, B., Frostfeldt, G., Genberg, M., Jernberg, T., Lagerqvist, B., Lindahl, B. und Wallentin, L. (2002b). ST depression in ECG at entry indicates severe coronary lesions and large benefits of an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease; the FRISC II ECG substudy. The Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease. *Eur Heart J* 23, 41-49.
- Dietz, R. und Rauch, B. (2003). Guidelines for diagnosis and treatment of chronic coronary heart disease. Issued by the executive committee of the German Society of Cardiology--Heart Circulation Research in cooperation with the German Society for Prevention and Rehabilitation of Cardiac Diseases and the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Z Kardiol* 92, 501-521.
- Eagle, K.A., Lim, M.J., Dabbous, O.H., Pieper, K.S., Goldberg, R.J., Van de, W.F., Goodman, S.G., Granger, C.B., Steg, P.G., Gore, J.M., Budaj, A., Avezum, A., Flather, M.D. und Fox, K.A. (2004). A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 291, 2727-2733.
- Elmariah, S., Smith, S.C., Jr. und Fuster, V. (2008). Late medical versus interventional therapy for stable ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 5, 42-52.
- Falk, E. (1985). Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 71, 699-708.
- Fox, K.A., Dabbous, O.H., Goldberg, R.J., Pieper, K.S., Eagle, K.A., Van de, W.F., Avezum, A., Goodman, S.G., Flather, M.D., Anderson, F.A., Jr. und Granger, C.B. (2006). Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute

- coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 333, 1091.
- Fox, K.A., Poole-Wilson, P.A., Henderson, R.A., Clayton, T.C., Chamberlain, D.A., Shaw, T.R., Wheatley, D.J. und Pocock, S.J. (2002). Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 360, 743-751.
- FRISC II investigators (1999). Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 354, 708-715.
- Gaede, P., Vedel, P., Larsen, N., Jensen, G.V., Parving, H.H. und Pedersen, O. (2003). Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348, 383-393.
- Giannitsis, E.K.V.S.K.S.U. (2008). *Herz.* 4, 29-196.
- Goldberg, R.J., Steg, P.G., Sadiq, I., Granger, C.B., Jackson, E.A., Budaj, A., Brieger, D., Avezum, A. und Goodman, S. (2002). Extent of, and factors associated with, delay to hospital presentation in patients with acute coronary disease (the GRACE registry). *Am J Cardiol* 89, 791-796.
- Granger, C.B., Goldberg, R.J., Dabbous, O., Pieper, K.S., Eagle, K.A., Cannon, C.P., Van de, W.F., Avezum, A., Goodman, S.G., Flather, M.D. und Fox, K.A. (2003). Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 163, 2345-2353.
- Hamm, C.W. (2004b). Guidelines: Acute coronary syndrome (ACS). II: Acute coronary syndrome with ST-elevation. *Z Kardiol* 93, 324-341.
- Hamm, C.W. (2004a). Guidelines: acute coronary syndrome (ACS). I: ACS without persistent ST segment elevations. *Z Kardiol* 93, 72-90.
- Hamm, C.W. und Braunwald, E. (2000). A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 102, 118-122.
- Hamm, C.W., Goldmann, B.U., Heeschen, C., Kreymann, G., Berger, J. und Meinertz, T. (1997). Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 337, 1648-1653.
- Haskell, W.L., Alderman, E.L., Fair, J.M., Maron, D.J., Mackey, S.F., Superko, H.R., Williams, P.T., Johnstone, I.M., Champagne, M.A., Krauss, R.M. und . (1994). Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation* 89, 975-990.

- Heeschen,C., van Den Brand,M.J., Hamm,C.W. und Simoons,M.L. (1999). Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 100, 1509-1514.
- Heidenreich,P.A., Alloggiamento,T., Melsop,K., McDonald,K.M., Go,A.S. und Hlatky,M.A. (2001). The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 38, 478-485.
- Hermanson,B., Omenn,G.S., Kronmal,R.A. und Gersh,B.J. (1988). Beneficial six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease. Results from the CASS registry. *N Engl J Med* 319, 1365-1369.
- Herold,G. (2010). Akutes Koronarsyndrom. 238-239.
- Hoenig,M.R., Doust,J.A., Aroney,C.N. und Scott,I.A. (2006). Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 3, CD004815.
- Jolliffe,J.A., Rees,K., Taylor,R.S., Thompson,D., Oldridge,N. und Ebrahim,S. (2001). Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* CD001800.
- Kaul,P., Fu,Y., Chang,W.C., Harrington,R.A., Wagner,G.S., Goodman,S.G., Granger,C.B., Moliterno,D.J., Van de Werf,F., Califf,R.M., Topol,E.J. und Armstrong,P.W. (2001). Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 38, 64-71.
- Klainman,E., Sclarovsky,S., Lewin,R.F., Topaz,O., Farbstein,H., Pinchas,A., Fohoriles,L. und Agmon,J. (1987). Natural course of electrocardiographic components and stages in the first twelve hours of acute myocardial infarction. *J Electrocardiol* 20, 98-109.
- Klainman,E., Sclarovsky,S., Mager,A., Topaz,O. und Agmon,J. (1988). The natural course of electrocardiographic stages of acute inferior myocardial infarction in regard to R/Q ratio group classification. *J Electrocardiol* 21, 293-301.
- Koller,C.F. (2001). The role of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in the management of acute coronary syndromes. *Heart Lung* 30, 321-329.
- Korotkova,A.A., Titov,V.N. und Staroverov,I.I. (2002). Prognostic value of cardiac troponin I in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Kardiologija* 42, 19-22.
- Koyama,Y., Hansen,P.S., Hanratty,C.G., Nelson,G.I. und Rasmussen,H.H. (2002). Prevalence of coronary occlusion and outcome of an immediate invasive strategy in suspected acute myocardial infarction with and without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 90, 579-584.
- Lagerqvist,B., Husted,S., Kontny,F., Naslund,U., Stahle,E., Swahn,E. und Wallentin,L. (2002). A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in

- unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 40, 1902-1914.
- Lagerqvist,B., Husted,S., Kontny,F., Stahle,E., Swahn,E. und Wallentin,L. (2006). 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 368, 998-1004.
- LaRosa,J.C., He,J. und Vupputuri,S. (1999). Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 282, 2340-2346.
- Lee,T.H., Weisberg,M.C., Cook,E.F., Daley,K., Brand,D.A. und Goldman,L. (1987). Evaluation of creatine kinase and creatine kinase-MB for diagnosing myocardial infarction. Clinical impact in the emergency room. *Arch Intern Med* 147, 115-121.
- Libby,P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104, 365-372.
- Lowel,H. und Meisinger,C. (2006). Epidemiology and demographic evolution exemplified for cardiovascular diseases in Germany. *Med Klin (Munich)* 101, 804-811.
- Mehta,S.R., Cannon,C.P., Fox,K.A., Wallentin,L., Boden,W.E., Spacek,R., Widimsky,P., McCullough,P.A., Hunt,D., Braunwald,E. und Yusuf,S. (2005). Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Jama* 293, 2908-2917.
- Mehta,S.R., Granger,C.B., Boden,W.E., Steg,P.G., Bassand,J.P., Faxon,D.P., Afzal,R., Chrolavicius,S., Jolly,S.S., Widimsky,P., Avezum,A., Rupprecht,H.J., Zhu,J., Col,J., Natarajan,M.K., Horsman,C., Fox,K.A. und Yusuf,S. (2009). Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 360, 2165-2175.
- Mollmann,H., Nef,H. und Hamm,C.W. (2009). Acute coronary syndromes without ST segment elevation. *Herz* 34, 30-38.
- Morrow,D.A., Cannon,C.P., Rifai,N., Frey,M.J., Vicari,R., Lakkis,N., Robertson,D.H., Hille,D.A., DeLucca,P.T., DiBattiste,P.M., Demopoulos,L.A., Weintraub,W.S. und Braunwald,E. (2001). Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: results from a randomized trial. *Jama* 286, 2405-2412.
- Moser,M. (2002). Current recommendations for the treatment of hypertension: are they still valid? *J Hypertens Suppl* 20, S3-10.
- Neumann,F.J., Kastrati,A., Pogatsa-Murray,G., Mehilli,J., Bollwein,H., Bestehorn,H.P., Schmitt,C., Seyfarth,M., Dirschinger,J. und Schomig,A. (2003). Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *Jama* 290, 1593-1599.
- Olatidoye,A.G., Wu,A.H., Feng,Y.J. und Waters,D. (1998). Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 81, 1405-1410.

- Ottani,F., Galvani,M., Nicolini,F.A., Ferrini,D., Pozzati,A., Di Pasquale,G. und Jaffe,A.S. (2000). Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 140, 917-927.
- Otto,L.A. und Aufderheide,T.P. (1994). Evaluation of ST segment elevation criteria for the prehospital electrocardiographic diagnosis fo acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 23, 17-24.
- Patel,D.J., Holdright,D.R., Knight,C.J., Mulcahy,D., Thakrar,B., Wright,C., Sparrow,J., Wicks,M., Hubbard,W., Thomas,R., Sutton,G.C., Hendry,G., Purcell,H. und Fox,K. (1996). Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 75, 222-228.
- Popma,J. (2008). *Coronary Arteriography and Intravascular Imaging*. 8, 492.
- Przyluski,J., Karcz,M., Kalinczuk,L., Kruk,M., Pregowski,J., Kaczmarska,E., Petryka,J., Bekta,P., Deptuch,T., Kepka,C., Witkowski,A. und Ruzylo,W. (2007). Comparison of different methods of ST segment resolution analysis for prediction of 1-year mortality after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 12, 5-14.
- Roskamm,H., Neumann,F.J., Kalusche,D. und Bestehorn,H.P. (2004). *Herzkrankheiten*. 5, 489-504.
- Sabatine,M.S., Morrow,D.A., de Lemos,J.A., Gibson,C.M., Murphy,S.A., Rifai,N., McCabe,C., Antman,E.M., Cannon,C.P. und Braunwald,E. (2002). Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 105, 1760-1763.
- Savonitto,S., Ardissino,D., Granger,C.B., Morando,G., Prando,M.D., Mafrici,A., Cavallini,C., Melandri,G., Thompson,T.D., Vahanian,A., Ohman,E.M., Califf,R.M., Van de Werf,F. und Topol,E.J. (1999). Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *Jama* 281, 707-713.
- Schroder,K., Wegscheider,K., Zeymer,U., Tebbe,U. und Schroder,R. (2001). Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction. *Lancet* 358, 1479-1486.
- Schroder,R., Wegscheider,K., Schroder,K., Dissmann,R. und Meyer-Sabellek,W. (1995). Extent of early ST segment elevation resolution: a strong predictor of outcome in patients with acute myocardial infarction and a sensitive measure to compare thrombolytic regimens. A substudy of the International Joint Efficacy Comparison of Thrombolytics (INJECT) trial. *J Am Coll Cardiol* 26, 1657-1664.
- Sdringola,S., Nakagawa,K., Nakagawa,Y., Yusuf,S.W., Boccalandro,F., Mullani,N., Haynie,M., Hess,M.J. und Gould,K.L. (2003). Combined intense lifestyle and pharmacologic lipid treatment further reduce coronary events and myocardial perfusion abnormalities compared with usual-care cholesterol-lowering drugs in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 41, 263-272.

Statistisches Bundesamt (2009). Todesursachenstatistik.

Terkelsen,C.J., Lassen,J.F., Norgaard,B.L., Gerdes,J.C., Jensen,T., Gotzsche,L.B., Nielsen,T.T. und Andersen,H.R. (2005). Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 26, 18-26.

Thygesen,K., Alpert,J.S. und White,H.D. (2007). Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 50, 2173-2195.

Van de Werf,F., Ardissino,D., Betriu,A., Cokkinos,D.V., Falk,E., Fox,K.A., Julian,D., Lengyel,M., Neumann,F.J., Ruzyllo,W., Thygesen,C., Underwood,S.R., Vahanian,A., Verheugt,F.W. und Wijns,W. (2003). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 24, 28-66.

Wang,T.Y., Zhang,M., Fu,Y., Armstrong,P.W., Newby,L.K., Gibson,C.M., Moliterno,D.J., Van de Werf,F., White,H.D., Harrington,R.A. und Roe,M.T. (2009). Incidence, distribution, and prognostic impact of occluded culprit arteries among patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes undergoing diagnostic angiography. *Am Heart J* 157, 716-723.

Westerhout,C.M., Fu,Y., Lauer,M.S., James,S., Armstrong,P.W., Al-Hattab,E., Califf,R.M., Simoons,M.L., Wallentin,L. und Boersma,E. (2006). Short- and long-term risk stratification in acute coronary syndromes: the added value of quantitative ST-segment depression and multiple biomarkers. *J Am Coll Cardiol* 48, 939-947.

Willems,J.L., Willems,R.J., Willems,G.M., Arnold,A.E., Van de Werf,F. und Verstraete,M. (1990). Significance of initial ST segment elevation and depression for the management of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. European Cooperative Study Group for Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator. *Circulation* 82, 1147-1158.

Yusuf,S., Zhao,F., Mehta,S.R., Chrolavicius,S., Tognoni,G. und Fox,K.K. (2001). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345, 494-502.

Zheng,Q., Wang,W.Z., Zhang,Y.X., Wang,L. und Zhao,L.J. (2004). Study on the clinical value of serum cardiac troponin T in early diagnosing of acute non-Q-wave myocardial infarction and prognostic evaluation. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 16, 179-181.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. P. W. Radke für die Ermöglichung der Promotion und die gute Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung.

Darüber hinaus danke ich Herrn Dr. med. Marko Remmel, Herrn Dr. med. H.-C. Harland, Herrn Dr. med. S. Wolfrum, Herrn Dr. med. A. Joost und Herrn PD Dr. med. V. Kurowski für ihre Unterstützung.

Herzlich bedanken möchte ich mich zuletzt bei meinen Kommilitoninnen Charlotte Pätzold und Wiebke Knelangen für die freundschaftliche Zusammenarbeit und gegenseitige Motivation bei der Datenerhebung.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Julia Beyer
Geburtsdatum	21.06.1982
Geburtsort	Lübeck
Familienstand	ledig

Aktuelle Tätigkeit

Seit 09/2011 Assistenzärztin Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kaiserswerther Diakonie, Florence-Nightingale-Krankenhaus, Düsseldorf

06/2009 bis 08/2011

Assistenzärztin Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hanseklinikum Wismar

Dissertation

01/2005-01/2008

Datenerhebung – „Prävalenz und prognostische Bedeutung eines kompletten Verschlusses des Infarktgefäßes bei Patienten mit Nicht-ST-Elevations-Myokardinfarkt und frühinvasiver Therapiestrategie“

Studium

Herbst 2008

2. Ärztliche Prüfung

09/2005 bis 03/2006

Auslandssemester an der "Università degli Studi di Parma", Italien

Herbst 2003

1. Ärztliche Prüfung

10/2001 bis 12/2008

Medizinstudium an der "Universität zu Lübeck"

Praktisches Jahr

12/2007 bis 02/2008

Innere Medizin im „Ospedale regionale di Lugano“

10/2007 bis 11/2007

Innere Medizin im "Klinikum Itzehoe"

06/2007 bis 09/2007

Pädiatrie im "Westküstenklinikum Heide"

02/2007 bis 05/2007

Chirurgie im "Westküstenklinikum Heide"